Aus dem Institut für
Hygiene und Mikrobiologie der
Julius - Maximilians - Universität
in Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. H.P.R. Seeliger

DAS ANTIBIOGRAMM ALS HILFSMITTEL ZUR AUFKLÄRUNG EPIDEMIOLOGISCHER ZUSAMMENHÄNGE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Anton HÜMPFNER
aus Zeil am Main

Würzburg, den 2. April 1982

Aus dem Institut für
Hygiene und Mikrobiologie der
Julius - Maximilians - Universität
in Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. H.P.R. Seeliger

DAS ANTIBIOGRAMM ALS HILFSMITTEL ZUR AUFKLÄRUNG EPIDEMIOLOGISCHER ZUSAMMENHÄNGE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Anton HÜMPFNER
aus Zeil am Main

Würzburg, den 2. April 1982

Referent: Prof. Dr. med. G. Schröter

Korreferent: Prof. Dr. med. H.P.R. Seeliger

Dekan: Prof. Dr. med. K.A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1982

UNIV. LIEBIG GIE.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meiner Frau

B r i g i t t a

gewidmet.

Das Antibiogramm als Hilfsmittel zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge

Seite

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 3

II. MATERIAL UND METHODEN 5

III. RESULTATE 10

1. Auswertung von Einzelantibiogrammen: Vergleich der Resistenzmuster zur Aufdeckung von Infektketten (Kleinraumepidemiologische Untersuchungen) 10

1.1. Epidemisches Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation I der Tab.,2) auf einer operativen Station der Universitäts-Augenklinik 10

1.2. Gehäuftes Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation II der Tab. 2) bei überwiegend stationären Patienten der Urologischen und Medizinischen Universitätsklinik 14

1.3. Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation III der Tab. 2) in zwei Intensivstationen (Anaesthesiologisches Institut, Neurochirurgische Klinik) 16

2. Statistisch gewonnene Informationen aus der Gesamtheit der Antibiogramme in einem medizinischen Bereich zur Aufklärung allgemeinepidemiologischer Tendenzen 17

2.1. Beschreibung der Resistenzsituation in unterschiedlichen medizinischen Bereichen unter Berücksichtigung der Resistenzquoten und des Hauptkeimspektrums 17

2.1.1. Resistenzquoten von Escherichia coli gegenüber 10 Chemotherapeutika 18

2.1.2. Resistenzquoten von Proteus mirabilis gegenüber 10 Chemotherapeutika 22

Seite

2.1.3. Resistenzquoten von Klebsiella spec. gegenüber 10 Chemotherapeutika 25

2.1.4. Keimartenspektrum (Speziesselektion durch Chemotherapeutika-Einsatz, Kreuzinfektionen) 28

2.2. Analyse der Mehrfachresistenz am Beispiel von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. 35

2.2.1. Häufigkeit mehrfachresistenter Stämme bei unterschiedlichen Patientenkollektiven 35

2.2.2. Merkmalszusammensetzung der Resistenzmuster n-fach-resistenter Stämme 39

2.2.3. Wahrscheinlichkeit der Unwirksamkeit eines Chemotherapeutikums bei n-fach-resistenten Stämmen 40

IV. DISKUSSION 43

V. ZUSAMMENFASSUNG 80

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

DANKSAGUNG

LITERATUR

LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

In den letzten 20 Jahren sind im Krankenhaus erworbene, sog. nosokomiale Infektionen zunehmend in das Gesichtsfeld des Klinikers und klinisch-orientierten Mikrobiologen gerückt. (1,2,4,9,12,13,15,23,26,27,29,30,35,36, 43,45,46,50,54,57,59,60,65,67,70,72,74,76,82,88,96,97, 112,114,117,124,126,127,135,136,140,152,153,155,161,165, 175).

Mit ihnen eng verbunden war eine Verschiebung des Erregerspektrums von grampositiven zu gramnegativen Keimarten (2,3,26,36,53,76,79,118,151,169,175) sowie eine Zunahme der Resistenz der Keime (6,53,76,118).

Das Risiko einer nosokomialen Infektion wird in amerikanischen Studien mit durchschnittlich etwa 3,5 % (29,30), in einer deutschen Studie von DASCHNER (36) mit etwa 5 % angegeben. Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen ist ausgesprochen von der Schwere der Erkrankung des Patienten (127) sowie von der Art der Klinik und des Klinikbereichs abhängig (36); so werden z.B. die höchsten Werte auf intensivmedizinischen Stationen (2,29,35,36,72,136, 147,155) beobachtet.

Abgesehen von den Kosten, die durch solche Infektionen zusätzlich entstehen (30,46,145,167), läßt sich die Bedeutung nosokomialer Infektionen auch daran ablesen, daß diese bei etwa 12 % aller im Krankenhaus verstorbenen, mit gramnegativen Keimen infizierten Patienten haupt- oder mitursächlich am Tode beteiligt sind (146).

Etwa 30 - 50 % aller Hospitalinfektionen sind endogenen Ursprungs, d.h. sie rekrutieren sich aus der körpereigenen Bakterienflora (36). Lediglich exogene Infektionen lassen sich zum Teil durch spezifische Bekämpfungsmaßnahmen verhindern. Als wichtigste Maßnahmen werden angegeben: Verbesserung der Hygiene (Waschen der Hände des Personals, Verbesserung pflegerischer Tätigkeiten) (13, 36,50,74,91,97,124), gezielter Antibiotika-Einsatz, (Einschränkung der Antibiotika-Prophylaxe) (1,11,35,43,74, 75,101,111,113,119,123,129,136,137,172) und sinnvolle Desinfektionsmaßnahmen (36,45,46,135). Ergänzend dazu wird bei besonders infektgefährdeten Patienten eine antimikrobielle Dekontamination empfohlen (SEELIGER et al. 132).

Zur gezielten Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus bedarf es funktionsfähiger Laboratorien, in denen Bakterienstämme nicht nur identifiziert, sondern darüber hinaus möglichst genau charakterisiert werden können, um epidemiologisch zusammengehörige Kolonisationen von Patienten, aus denen Hospitalinfektionen entstehen können, in angemessener Zeit zu erkennen. Die dazu entwickelten Verfahren - Bestimmung von Serovaren (10,26,61,116,158), Biovaren (48,93,107,170), Lysovaren (61,170), Bacteriocinovaren (158,159), um nur die wichtigsten zu nennen - können von keinem mikrobiologischen Labor für die am häufigsten Hospitalinfektionen verursachenden Keimarten auch nur annähernd vollständig durchgeführt werden. Damit stehen die gewünschten Informationen zum Zeitpunkt des epidemiologischen Geschehens der Klinik nicht zur Verfügung.

So drängt sich die Frage auf, ob nicht routinemäßig ge-

wonnene Untersuchungsergebnisse, die gewöhnlich in dem jeweils einer Klinik zugeordneten Labor bestimmt werden, geeignet sind, eine orientierende Vorauswahl der Bakterienstämme zu geben, an denen im Nachhinein - zur Bestätigung des vermuteten epidemiologischen Zusammenhangs - die technisch aufwendigeren Untersuchungen in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden können.

Dazu bieten sich die nach standardisierten Methoden erstellten Antibiogramme mit ihrer Vielzahl von Merkmalen an.

Die vorliegende Studie befaßt sich mit der Bearbeitung folgender Fragen:

1. Kleinraumepidemiologische Fragestellung in der Klinik:

Inwieweit sind Antibiogramme geeignet, Bakterienstämme so hinreichend zu charakterisieren, daß bei Bakterienstämme gleicher Spezies ein epidemiologischer Zusammenhang als wahrscheinlich erkannt oder verworfen werden kann?

2. Beschreibung der Resistenzsituation in verschiedenen Kliniksbereichen:

Welche Aussagen lassen sich an Hand der zur Verfügung stehenden Antibiogramme (der bei nosokomialen Infektionen als relevant angesehenen Keimarten) über die Resistenzverhältnisse - als Ausdruck der epidemiologischen Gesamtsituation - in den entsprechenden Klinikbereichen machen?

II. MATERIAL UND METHODEN

Untersuchungsmaterial: Die Antibiogramme von insgesamt

1902 Bakterienstämme aus routinemäßig eingesandten Untersuchungsmaterialien der Urologischen und Chirurgischen Universitätsklinik einschließlich des Anaesthesiologischen Instituts aus den Zeitabschnitten April 1975 bis Dezember 1976 (1326 Stämme) und Januar bis April 1977 (576 Stämme) gelangten zur Auswertung (Tab. 1). Dabei wurden nur Bakterienstämme von Keimarten, die bei nosokomialen Infektionen von größerer Bedeutung,sind berücksichtigt: E.coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spec., Serratia-, Enterobacter spec., indolpositive Proteusarten und Providencia spec., Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und Enterokokken.

Im Zusammenhang mit der Analyse der Mehrfachresistenz wurde gezielt zur Vergrößerung der Stammzahl für E.coli, Proteus mirabillis und Klebsiella spec. eine Aufstockung (Tab. 1) um 576 Bakterienstämme vorgenommen, nachdem sich gezeigt hatte, daß die Resistenzeigenschaften der Stämme der zweiten Untersuchungsperiode sich von denen in der ersten Untersuchungsperiode nicht unterschieden.

Stämme, die aus Wiederholungsuntersuchungen nach Ablauf von 5 Tagen stammten, wurden auch dann berücksichtigt, wenn sie sich als Stammkopien erwiesen (120).

Zusätzlich wurde bei epidemischen Auftreten von Bakterienstämmen gleicher Spezies mit demselben Resistenzmuster gezielt Umgebungsuntersuchungen in den genannten Kliniken und in der Universitäts-Augenklinik veranlaßt (s. kleinraumepidemiologische Untersuchungen).

Methodisches:

1. Identifizierung von Stämmen: Die Identifizierung der Enterobakteriazeen erfolgte in Anlehnung an die von EDWARDS und EWING (44) vorgegebenen Kriterien.

Praktisch wurde in der Regel wie folgt vorgegangen:

1.1. Gramnegative, auf Mac Conkey wachsende Keime:

1.1.1. Laktose-positive Kolonien auf Mac Conkey:

a) Flach wachsende Stämme werden ohne weitere biochemische Untersuchung als E.coli angesehen. Bei ungewöhnlichem Resistenzverhalten wurden die unter b) genannten biochemischen Merkmale geprüft.

b) Bei gewölbten, schleimig wachsenden Kolonien wurden zur Identifizierung von Klebsiellen folgende Merkmale untersucht:

Beweglichkeit
Indol
Ornithin-Decarboxylase
Harnstoff-Agar
Kligler

Auf diese Weise nicht sicher diagnostizierbare Stämme wurden einer umfangreicheren biochemischen Untersuchung unterzogen.

1.1.2. Laktose-negative Kolonien auf Mac Conkey:

Folgende Merkmale wurden geprüft: Glukose, Kligler (H_2S, Laktose ect.), Rhamnose, Citrat, Ornithin-Decarboxylase, Phenylalanin-Desaminase, Indol, Harnstoff, Beweglichkeit, Cytochromoxydase. Ggf. wurden weitere Merkmale herangezogen. Bei Pseudomonas aeruginosa dienten typischer Geruch und typische Farbstoffbildung als zusätzliche Kriterien.

1.2. Grampositive Keime

1.2.1. Pathogene Staphylokokken wurden mit Hilfe der Plasmakoagulase und DN-ase erkannt.

1.2.2. Für Enterokokken wurden die Merkmale Methylblaumilch-Reduktion und Gelatinase geprüft.

Das Antibiogramm wurde, soweit charakteristisch, zur Überprüfung der biochemischen Identifizierung mit herangezogen.

2. Die Chemotherapeutika-Testung erfolgte mit Hilfe eines Agardiffusionstestverfahrens (90).

2.1. Mit dieser modifizierten BAUER-KIRBY-Methode (14) wurden für gramnegative Bakterienstämme Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Gentamicin, Nalidixinsäure und Nitrofurantoin getestet.

2.2. Das Antibiogramm grampositiver Keime umfaßte Penicillin G, Oxacillin, Erythromycin, Lincomycin, Ampicillin, Cephalotin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Gentamicin und Nitrofurantoin.

Zur Kontrolle wurden 2 - 3 mal pro Woche die folgenden Referenzstämme mitgeführt:

S. aureus ATCC 25923
E.coli ATCC 25922

Als Hinweis auf die Identität von Bakterienstämmen gleicher Spezies wurde unter Berücksichtigung der methodischen Schwankungsbreite das Vorliegen ähnlicher Hemmhofdurchmesser - in der Regel desselben Resistenzmusters - gewertet. Im Zweifelsfall wurde die Untersuchung wiederholt. Der Aussagewert wurde um so höher eingeschätzt, je weiter sich das beobachtete Resistenzmuster von dem natürlichen Resistenzmuster der betreffenden Keimart entfernte.

3. Die Laborinformationen (Keimart, Antibiogramm) wurden zusammen mit weiteren aus dem Begleitzettel entnehmbaren Angaben (Art und Herkunft (Kliniksbereich) des Untersuchungsmaterials, Geschlecht des Patienten) im Rechenzentrum der Universität Würzburg* ausgewertet.

* Ich danke Frau Dr. I. Haubitz und Herrn Dr. Dr. Knauer für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Berechnungen.

Die Untersuchungsmaterialien wurden zu Gruppen zusammengefaßt: Mittelstrahl-, Katheter- und Punktionsurine bilden die Gruppe der Urine; der Sammelbezeichnung Trachealabstriche wurden vereinzelt auch Bronchialabstriche und Sputen zugeordnet; die Gruppe der Wundabstriche umfaßt neben Abstrichen aus Wundgebieten und Abszeßen auch Eiterpunktate von Körperoberflächen; die inhomogene Blut-Punktate-Gruppe setzt sich aus den Untersuchungsmaterialien Blut, Venenkatheterabstriche, Pleurapunktate, Pleuradrainabstriche und Cystikusabstriche zusammen.

Die Signifikanzberechnungen erfolgten mittels des X^2-Tests nach Brandt-Snedecor (122).

III. ERGEBNISSE

1. Auswertung von Einzelantibiogrammen: Vergleich der Resistenzmuster zur Aufdeckung von Infektketten. (Kleinraumepidemiologische Untersuchungen).

Im Zeitraum von Juli bis Dezember 1976 wurde in drei verschiedenen Universitätskliniken ein gehäuftes Auftreten von Serratia marcescens beobachtet. Die zugehörigen Stamm-Populationen zeigten die in Tab. 2 aufgeführten Merkmale.

Im Einzelnen wurden folgende Befunde erhoben:

1.1. Epidemisches Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation I der Tab. 2) auf einer operativen Station der Universitäts-Augenklinik (Abb. 1)

Serratia marcescens-Stämme mit identischen Antibiogrammen aus den Bindehautabstrichen zweier Patienten, bei denen ein operativer Eingriff vorgesehen war, bildeten den Ausgangspunkt (Indexfälle) für eine systematische Untersuchung (U_1) auf dieser Station. Bei 5 weiteren von insgesamt 21 untersuchten Patienten wurde Serratia marcescens - alle Stämme mit demselben Resistenzmuster - aus Bindehautabstrichen isoliert.

Eine gleichzeitig durchgeführte Untersuchung der 10 am häufigsten auf der Station gebrauchten, angebrochenen Augentropfen-Fläschchen fiel negativ aus.

Die daraufhin eingeleiteten Maßnahmen führten möglicherweise dazu, daß in den beiden folgenden Wochen nur 2 Neuinfektionen nachgewiesen wurden. In den darauf folgenden Wochen zwang jedoch die Zunahme der Serratia-positiven Bindehautabstriche (9 Fälle in der 47. Jahreswoche, 3 Fälle in der 48. Jahreswoche) zu einer vorübergehenden Schließung der Station.

Eine erneute systematische Untersuchung (U_2) betraf außer zwei auf der Station verbliebenen, bereits als Serratia-positiv erkannten Patienten das gesamte stationäre Personal (Hand-, Rachen-, Augenabstriche) sowie die Waschbecken-Siphons sämtlicher Räume, eine Auswahl ophthalmologischer Instrumente (z.B. Tonometer) und Proben von 150 ausgewählten, bereits gebrauchten Arzneimittelzubereitungen (Salben, Augentropfen).

Mit Ausnahme der 2 oben genannten Patienten wurde Serratia marcescens mit den in Tabelle 2 dargestellten

Resistenzeigenschaften nur aus einem dieser Untersuchungsmaterialien isoliert: In einem N e b a c e t i n - Tropffläschchen wurden diese Spezies in einer Keimzahl von 10^6/ml gefunden.

Alle Serratia marcescens-Stämme der Population I (Tab. 2) erwiesen sich bei einer nachträglichen Prüfung als N e o m y c i n -resistent.

Im gleichen Zeitraum wurde Serratia marcescens mit derselben Merkmalskombination aus Untersuchungsmaterialien (Gelenkpunktat, Urin) je eines Patienten der Orthopädischen bzw. Urologischen Universitätsklinik gezüchtet, ohne daß ein epidemiologischer Zusammenhang eruiert werden konnte.

Bei der nachträglichen Bacteriocintypisierung* (für eine repräsentative Auswahl der Serratia-Stämme) zeigten die Serratia-Stämme mit den Resistenzeigenschaften der Stamm-Population I der Tab. 2 völlige Übereinstimmung: Sie gehörten alle der gleichen Bacteriocinovar 44 an.

Das epidemiologische Geschehen stellt sich anhand der erhobenen Befunde folgendermaßen dar: Eine primäre Infektionsquelle konnte nicht nachgewiesen werden; ebenfalls ließ sich keine Aussage darüber machen, ob die Keimart zu Beginn der epidemiologischen Ausbreitung von Patient zu Patient (crossinfection, 50) oder über eine gemeinsame Infektions-Quelle (common source-infection, 50)

*Herrn Prof. Dr. W.H. Traub danke ich für die Bestimmung der Bacteriocinovaren der Serratia-Stämme

weiterverbreitet wurde.

Möglicherweise ist der Serratia-Stamm durch einen harninkontinenten Patienten auf Station eingeschleppt worden - stellt doch beim Menschen das infizierte Urogenitalsystem ein wichtiges Reservoir für diese Keimart dar (50,74,97,124). Dieser Patient, der selber zu den beiden ersten Fällen mit positiven Bindehautabstrichen gehörte, war zum Zeitpunkt der von der Station erhaltenen Information bereits entlassen, so daß eine Urinuntersuchung nicht mehr möglich war. Für diese Erklärung könnte sprechen, daß Serratia marcescens erst kurz nach stationärer Aufnahme dieses Patienten nachgewiesen wurde. Da bei allen Patienten präoperativ Bindehautabstriche gemacht wurden, hätte ein bereits vorher bestehender Serratia-Befall auf Station erfaßt werden müssen.

Das weitere epidemiologische Geschehen auf der Station dürfte jedoch mit dem kontaminierten N e b a c e t i n - Tropffläschchen in Zusammenhang stehen, das nach Aussage des Personals zu Beginn der 47. Jahreswoche (um den 15.11.1976) - also wenige Tage vor der erneuten Häufung der Serratia-Befunde auf dieser Station erstmalig benutzt worden ist. Als primäre Infektionsquelle scheiden diese Augentropfen demnach aus, können jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit als sekundäre Infektionsquelle (common source) im Sinne FARMER's (50) für den zweiten Gipfel der Serratia-Isolierungen verantwortlich gemacht werden.

Auf die Bedeutung von Augentropfen und -salben als

Infektionsquelle wird im Schrifttum wiederholt (8,21, 60,66,68,73,160) hingewiesen.

1.2. Gehäuftes Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation II der Tab. 2) bei überwiegend stationären Patienten der Urologischen und Medizinischen Universitätsklinik (Abb. 2)

Am 12.10.76 (42. Jahreswoche) wurden 4 Serratia-marcescens-Stämme mit identischem Antibiogramm (Indexfälle) aus Urinproben von Patienten der Urologischen Universitätsklinik gezüchtet.

Retrospektiv ergab sich, daß bereits im Zeitraum vom 21.7. bis 23.9.76 (30. bis 39. Jahreswoche) 8 Serratia-Stämme mit denselben Resistenzeigenschaften bei urologischen Patienten aufgetreten waren.

Diese Häufung von Serratia-Befunden gab Veranlassung für eine Untersuchung aller auf Station liegenden Patienten. Aus 36 Urinproben wurden zwei weitere Patienten als Serratia-Träger ermittelt. Eine sich unmittelbar anschließende, gezielte Umgebungsuntersuchung (U) umfaßte das Stationspersonal (Handabstrichproben), eine Auswahl des urologischen Instrumentariums (z.B. Gleitmittel), die Stationstoiletten und Abstriche aus der Umgebung Serratia-infizierter Patienten.

Eine Serratia-Isolierung gelang nur in der Herrentoilette im Umkreis des Pissoirbeckens.

In den folgenden 5 Wochen wurden in der Urologischen Uni-

versitätsklinik keine neuen Serratia-Infektionen entdeckt. Hingegen wurde in verschiedenen Abteilungen der Medizinischen Klinik zwischen der 44. bis 47. Jahreswoche 3 Serratia-Stämme mit den Eigenschaften der Stamm-Population II isoliert (aus Aszites, Wundabstrich und Mittelstrahlurin). Einer der Patienten wurde in der 48. Jahreswoche in die Urologische Universitätsklinik verlegt. Kurz darauf traten bei 3 weiteren,stationären urologischen Patienten noch einmal Serratia-Infektionen auf.

Die Serratia-Stämme mit dem Antibiogramm der Stamm-Population II (Tab. 2) erwiesen sich bei anschließender Prüfung als Bacteriocinovar 15 zugehörig.

Die epidemiologischen Daten lassen sich nach den vorliegenden Informationen folgendermaßen interpretieren: Bereits Wochen vor der Erfassung der 6 Patienten mit Serratia-Harnwegsinfektionen in der 42. Jahreswoche (1976) gingen Infektionen einzelner Patienten mit wahrscheinlich demselben Stamm (identisches Antibiogramm!) voraus. Es dürfte sich hierbei um Keimübertragungen von Patient zu Patient (crossinfection, 50) gehandelt haben, wobei bei den meisten Patienten über kürzere oder längere Zeit liegende Blasenkatheter verantwortlich zu machen sind (4,26,74,97,124,136,153).

Für eine gemeinsame Infektionsquelle bestand nach den durchgeführten Untersuchungen kein Anhalt.

Der Nachweis von Serratia marcescens in der Herrentoilette der Station, auch nachdem alle Serratia-infizierten Patien-

ten entlassen waren, dürfte als Persistenz der Erreger in diesem Bereich (50,60) zu deuten sein:

> Die Kontamination der Umgebung von Stehaborten wird auch von BRÜHL (24) beschrieben.

Die weitere Verlaufsbeobachtung gab keinen Anlaß dafür, daß sich auf Station noch weitere Serratia-infizierte Patienten befanden. Zwischen den Serratia-Infektionen in der Urologischen Klinik und den Serratia-Fällen in der Medizinischen Klinik besteht möglicherweise ein Zusammenhang, obwohl dieser aus der Anamnese nicht bewiesen werden konnte. Sehr wahrscheinlich ist jedoch der - von der Medizinischen in die Urologische Klinik - verlegte Patient Ausgang der in der 48. bis 51. Jahreswoche beobachteten Serie von Serratia-Infektionen, nachdem in dieser Klinik zuvor über 5 Wochen keine Serratia-Infektionen mehr beobachtet wurden.

1.3. Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation III der Tab. 2) in zwei Intensivstationen (Anaesthesiologisches Institut, Neurochirurgische Klinik).

Am 22.11.76 wurde Serratia marcescens in Trachealabstrichen zweier Patienten der Intensivstation des Anaesthesiologischen Instituts, einen Tag später in einem Trachelaabstrich eines Patienten der Neurochirurgischen Intensivstation nachgewiesen.

> Bereits in den vorangegangenen beiden Monaten wurde, wie retrospektiv festgestellt wurde, Serratia marcescens mit demselben Resistenzmuster bei vier Patienten nachgewiesen.

Die beiden in Tab. 2 aufgeführten Bakteriocinovaren 18 und 4 sind nach TRAUB (159) als Varianten ein und derselben Serovar (O14 : H12) zu verstehen, so daß ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen den Patienten der beiden Kliniken möglich ist. Dafür spricht, daß - wie eine Nachforschung ergab - der Patient bis zum 20.11. auf der Intensivstation des Anaesthesiologischen Instituts behandelt wurde. Er wurde dann zur Weiterbehandlung auf die Intensivstation der Neurochirurgischen Klinik verlegt.

Über den Übertragungsweg der Keime lassen sich keine konkreten Angaben machen.

2. Statistisch gewonnene Informationen aus der Gesamtheit der Antibiogramme in einem medizinischen Bereich zur Aufklärung allgemeinepidemiologischer Tendenzen.

Der vorliegende Abschnitt zerfällt in 2 Teile:

Zunächst werden die Resistenzverhältnisse in verschiedenen klinischen Bereichen als Ausdruck allgemeinepidemiologischer Vorgänge unter Zuhilfenahme von Resistenzquoten und Erregerspektrum beschrieben (2.1.).

Dann wird versucht, am Beispiel der drei wichtigsten Enterobakteriazeen-Arten Gesetzmäßigkeiten der Mehrfachresistenz in Bezug auf die Resistenzsituation in verschiedenen medizinischen Bereichen darzustellen (2.2.).

2.1. Beschreibung der Resistenzsituation in unterschiedlichen medizinischen Bereichen unter Berücksichtigung der Resistenzquoten und des Hauptkeimspektrums.

2.1.1. Resistenzquoten von Escherichia coli gegenüber 10 Chemotherapeutika.

2.1.1.1. Vergleich verschiedener medizinischer Bereiche (Abb. 3)

Die Chirurgische Klinik einschließlich des Anaesthesiologischen Instituts weist gegenüber der Urologischen Klinik signifikant höhere Resistenzquoten von E.coli für Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Gentamicin auf (Abb. 3a).

Lediglich die Co-Trimoxazol-Resistenz kommt bei E.coli - Stämmen der Urologischen Klinik signifikant häufiger vor als bei solchen der Chirurgischen Klinik.

Die jeweilige Höhe der Resistenzquoten der 10 geprüften Chemotherapeutika sowie das Signifikanzniveau der Resistenzquoten-Unterschiede sind im folgenden den Abbildungen (3-11) bzw. Tabellen (3-7) zu entnehmen.

Zum Teil noch größere Differenzen ergeben sich für die Resistenzquoten von E.coli innerhalb der Chirurgischen Klinik (einschl. Anaesthesiologischen Instituts) (Abb. 3b):

Die Intensivstationen haben im Vergleich zu den übrigen allgemeinchirurgischen Stationen ein signifikant höheres Resistenzniveau bei Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Gentamicin.

Es bestehen hingegen keine Resistenzunterschiede für Co-Trimoxazol zwischen beiden Bereichen.

E.coli-Stämme der stationären Urologie sind signifikant häufiger resistent als solche der urologischen Ambulanz (Abb. 3c) gegenüber Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol und den Sulfonamiden.

Die Resistenzhäufigkeiten der übrigen Chemotherapeutika unterscheiden sich hingegen nicht.

Es fällt auf, daß die Resistenzquoten der stationären urologischen Patienten - mit Ausnahme von Co-Trimoxazol, - denen der chirurgischen Allgemeinstationen entsprechen.

In der Chirurgischen Klinik bestimmen überwiegend (60 %) die E.coli-Stämme der allgemein-chirurgischen Stationen die Resistenzsituation, in der urologischen Klinik die Vertreter der urologischen Ambulanz mit einem Anteil von 75 %.

2.1.1.2. Resistenzquoten von E.coli in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials (Abb. 4)

Beim Vergleich der Resistenzhäufigkeiten von E.coli in der Chirurgischen Klinik unter Berücksichtigung der Art des Untersuchungsmaterials ergaben sich signifikante Unterschiede lediglich für Ampicillin,

Carbenicillin und Cephalotin (Abb. 4a). Am höchsten liegen die Resistenzquoten bei den Trachealabstrichen; sie nehmen in der Reihenfolge Urin - Wundabstriche - Blut/Punktate ab (Tab. 3). Bei den Resistenzquoten der übrigen Chemotherapeutika zeigen E.coli-Stämme keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

Eine weitere Aufgliederung der aus Urinen gezüchteten E.coli-Stämme nach Intensiv- und allgemein-chirurgischen Stationen erbrachte lediglich signifikant höhere Werte für Cephalotin und Chloramphenicol im Intensivpflegebereich, während die Differenzen der Resistenzquoten bei Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin und Sulfonamiden knapp unter dem statistischen Signifikanzniveau ($p \leq 0{,}05$) lagen (Tab. 4).

In der Urologischen Klinik weist E.coli aus Mittelstrahlurinen vergleichsweise signifikant höhere Resistenzquoten bei Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Co-Trimoxazol und Nitrofurantoin auf als bei Katheterurinen (Abb. 4b). Eine weitere Differenzierung nach stationären und ambulanten Patienten ergab für Mittelstrahlurine signifikant höhere Resistenzquoten bei Ampicillin, Carbenicillin, Sulfonamide und Co-Trimoxazol bei stationären Patienten (Tab. 5).

Hingegen unterschieden sich die aus Katheterurinen isolierten E.coli-Stämme beider urologischer Bereiche - abgesehen von der C a r b e n i c i l l i n - Resistenz (23,3 % - 11,0 %), - nicht in ihrem Resistenzverhalten. Die Mittelstrahlurine und Katheterurine zeigen hinsichtlich der Resistenzquoten von E.coli keine Unterschiede mehr, wenn man sie nach ihrer Herkunft entweder von stationären oder ambulanten Patienten aufschlüsselt.

2.1.1.3. Resistenzquoten von E.coli bei männlichen und weiblichen Patienten (Abb. 5)

E.coli-Stämme von männlichen Patienten der Chirurgischen Klinik sind lediglich gegenüber A m p i c i l l i n signifikant häufiger resistent als solche weiblicher Patienten (Abb. 5a).

In der Urologischen Klinik hingegen verhalten sich E.coli-Bakterien von männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten signifikant häufiger resistent gegenüber einer Reihe von Chemotherapeutika (Abb. 5b); es sind dies: A m p i c i l l i n, C a r b e n i c i l l i n, T e t r a c y c l i n, C h l o r a m p h e n i c o l, S u l f o n a m i d e, C o - T r i m o x a z o l und N i t r o f u r a n t o i n.

Die höheren Resistenzquoten für E.coli bei den Männern erklären sich - neben dem größeren Anteil an stationären Behandlungen (35 % der Männer) - durch das Übergewicht der Mittelstrahlurine (90 % der Urinproben) mit ihren im Vergleich zu Katheterurinen häufiger resistenten E.coli-Stämmen (2.1.1.2. und Abb. 4b), während die

bei weiblichen Patienten vergleichsweise niedrigeren Resistenzquoten auf das Übergewicht der Katheterurine (97 % aller Urinproben) in Verbindung mit dem größeren Anteil ambulanter Behandlungen (75 % der Frauen) zurückzuführen sind.

In der Chirurgischen Klinik werden die Resistenzquoten von E.coli weitgehend durch Untersuchungsmaterialien männlicher Patienten bestimmt. In der Urologischen Klinik hingegen prägen die E.coli-Stämme von weiblichen Patienten aufgrund ihres zahlenmäßigen Übergewichts das Resistenzverhalten dieser Keimart.

2.1.2. Resistenzquoten von Proteus mirabilis gegenüber 10 Chemotherapeutika.

2.1.2.1. Vergleich verschiedener medizinischer Bereiche (Abb. 6)

Proteus mirabilis-Stämme der Chirurgischen Klinik haben signifikant höhere Resistenzquoten als die der Urologischen Klinik: dies gilt für Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Co-Trimoxazol (Abb. 6a).

Innerhalb der Chirurgischen Klinik sind Proteus mirabilis-Stämme von den Intensivstationen gegenüber Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin und Chloramphenicol signifikant häufiger resistent als die von allgemein-chirurgischen Stationen (Abb. 6b). Für Nitrofurantoin ist dagegen eine höhere Resistenzquote auf den allgemein-chirur-

gischen Stationen festzustellen.

In der Urologischen Klinik ließ sich kein statistisch abgesicherter Unterschied zwischen Proteus mirabilis-Stämmen von stationären und ambulanten Patienten nachweisen (Abb. 6c).

Die Resistenzquoten der geprüften Chemotherapeutika verhielten sich annähernd gleichartig bei stationären urologischen und allgemein-chirurgischen Patienten.

Während in der Chirurgischen Klinik die Resistenzquoten überwiegend vom Intensivbereich (64 % der Proteus-Stämme) geprägt sind, wird das Resistenzverhalten von Proteus mirabilis in der Urologischen Klinik vorwiegend durch ambulante Patienten (70 % der Proteus-Stämme) bestimmt.

2.1.2.2. Resistenzquoten von Proteus mirabilis in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials (Abb. 7)

Die aus verschiedenen Untersuchungsmaterialien der Chirurgischen Klinik isolierten Proteus mirabilis-Stämme zeigen - ähnlich wie E.coli - statistisch abgesicherte Unterschiede der Resistenzquoten gegenüber A m p i c i l l i n, C a r b e n i c i l l i n, C e p h a l o t i n, C h l o r a m p h e n i c o l, S u l f o n a m i d e und N i t r o f u r a n t o i n (Abb. 7a).

Die Resistenzquoten dieser Chemotherapeutika fallen - mit Ausnahme von N i t r o f u r a n t o i n - wiederum von den Trachealabstrichen über Urine und Blut/Punktate zu den Wundabstrichen ab (Tab. 6).

Die Untersuchungsmaterialien (z.B. Urine) von Intensivstationen weisen erwartungsgemäß signifikant höhere Resistenzquoten von Proteus mirabilis für Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Co-Trimoxazol auf als die entsprechenden Untersuchungsmaterialien der allgemein-chirurgischen Stationen (Tab. 7).

In der Urologischen Klinik sind Proteus mirabilis-Stämme aus Mittelstrahlurinen gegenüber Ampicillin, Carbenicillin und Nitrofurantoin signifikant häufiger resistent als aus Katheterurinen gezüchtete Stämme (Abb. 7b).

2.1.2.3. Resistenzquoten von Proteus mirabilis bei männlichen und weiblichen Patienten (Abb. 8)

Proteus mirabilis-Stämme, die in der Chirurgischen Klinik von männlichen Patienten isoliert wurden, sind gegenüber Ampicillin, Carbenicillin und Chloramphenicol signifikant häufiger resistent als Stämme von weiblichen Patienten (Abb. 8a).

Diese Differenzen erklären sich aus dem größeren Anteil an Proteus-Stämmen aus Intensivstationen bei männlichen Patienten; auch sind bei Männern häufiger als bei Frauen Trachealabstriche mit ihren höheren Resistenzquoten Ausgangsmaterialien für Proteus-Isolierungen.

In der Urologischen Klinik erreichen Proteus-Stämme von männlichen Patienten signifikant höhere Resistenzquoten für Ampicillin, Carbenicillin, Chloramphenicol und Nitrofurantoin als solche von weiblichen Patienten (Abb. 8b).

Der Unterschied erklärt sich - wie bereits für E.coli festgestellt - daraus, daß Mittelstrahlurine mit ihren höheren Resistenzquoten bei männlichen Patienten wesentlich häufiger als Untersuchungsmaterial zur Verfügung standen als bei weiblichen Patienten, bei denen Katheterurine überwogen.

Die Resistenzquoten in der Chirurgischen Klinik werden fast ausschließlich durch das Resistenzverhalten der Proteus mirabilis-Stämme bestimmt, die von männlichen Patienten isoliert wurden (81 % der Proteus-Stämme). In der Urologischen Klinik wird das Resistenzverhalten durch die Resistenzquoten der Proteus mirabilis-Stämme von männlichen und weiblichen Patienten im Verhältnis von 62 % zu 38 % geprägt.

2.1.3. Resistenzquoten von Klebsiella spec. gegenüber 10 Chemotherapeutika.

2.1.3.1. Vergleich verschiedener medizinischer Bereiche (Abb. 9)

Die Klebsiellen der Chirurgischen Klinik sind lediglich gegenüber Ampicillin, Cephalotin

und Tetracyclin signifikant häufiger resistent als diejenigen der Urologischen Klinik (Abb. 9a). Umgekehrt verhält es sich mit Nitrofurantoin.

Innerhalb der Chirurgischen Klinik finden sich in den Intensivstationen signifikant höhere Resistenzquoten nur noch für Tetracyclin und Sulfonamide als auf den allgemein-chirurgischen Stationen (Abb. 9b)

Die Klebsiellen stationärer und ambulanter urologischer Patienten unterscheiden sich - ebenso wie Proteus mirabilis - nicht im Hinblick auf ihr Resistenzverhalten (Abb. 9c).

Beim Vergleich der Klebsiellen von stationär-urologisch und allgemein-chirurgisch betreuten Patienten (Abb. 9b und c) zeigen sich signifikante Unterschiede nur für Ampicillin; beim Vergleich der ambulant-urologisch betreuten Patienten mit letzteren findet sich ein Resistenzquoten-Unterschied nur bei Tetracyclin.

Während in der Chirurgischen Klinik die Resistenzquoten weitgehend durch das Resistenzverhalten der Klebsiellen-Stämme aus den Intensivstationen (67 %) bestimmt wird, sind in der Urologischen Klinik die Klebsiellen beider Bereiche zu etwa gleichen Anteilen (46 % - 54 %) an der Ausprägung des Resistenzbilds beteiligt.

2.1.3.2. Resistenzquoten von Klebsiella spec. in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials (Abb. 10)

Die Resistenzhäufigkeiten der Klebsiellen von verschiedenen Untersuchungsmaterialien der Chirurgischen Klinik weisen nur noch gegenüber Tetracyclin, Chloramphenicol und Co-Trimoxazol signifikant unterschiedliche Werte auf (Abb. 10a). Auch ist ein Abfall der Resistenzhäufigkeiten nicht mehr in der bei E.coli und Proteus mirabilis angegebenen Reihenfolge (Trachealabstriche bis hin zu den Punktaten) erkennbar.

Bei weiterer Aufgliederung der Klebsiella-haltigen Untersuchungsmaterialien nach ihrer Stationsherkunft innerhalb der chirurgischen Klinik zeigen die Klebsiellen aus den Urinen der Intensivstationen keine Resistenzunterschiede im Vergleich zu ihren Vertretern aus den Urinen der allgemein-chirurgischen Stationen.

In der Urologischen Klinik besteht zwischen den Klebsiellen aus Mittelstrahl- und Katheterurinen nur bei Nalidixinsäure ein signifikanter Resistenzquoten-Unterschied (Abb. 10b). Für die Sulfonamide, Gentamicin und Nitrofurantoin werden knapp unter dem Signifikanzniveau ($p \leq 0{,}05$) liegende Resistenzhäufigkeits-Unterschiede gefunden.

2.1.3.3. Resistenzquoten von Klebsiella spec. bei männlichen und weiblichen Patienten (Abb. 11)

In der Chirurgischen Klinik lassen sich keine signifikanten Resistenzquoten-Unterschiede zwischen den von männlichen und weiblichen Patienten isolierten Klebsiellen-Stämmen finden (Abb. 11a). Dagegen zeigen die Klebsiellen männlicher Patienten der Urologischen Klinik eine signifikant höhere Resistenzquote bei A m p i c i l l i n, eine deutlich niedrigere bei N a l i d i x i n s ä u r e.

Sowohl in der Chirurgischen Klinik als auch in der Urologischen Klinik wird das Resistenzverhalten weitgehend durch die Resistenzquoten der Klebsiellen männlicher Herkunft (83 % - 17 % bzw. 72 % - 28 %) geprägt.

2.1.4. Keimartenspektrum

Zur Beschreibung der Resistenzsituation in einer Klinik mit ihren Abteilungen gehört auch die Kenntnis des Keimartenspektrums. Die verschiedenen klinischen Bereiche haben häufig unterschiedliche Keimartenspektren, zum einen auf Grund ihrer bereichstypischen Untersuchungsmaterialien, zum anderen auch wegen des unterschiedlichen Einsatzes der Chemotherapeutika; denn der durch sie erzeugte Selektionsdruck beeinflußt seinerseits die Zusammensetzung der Keimarten:

> Unter dem Einfluß von A m p i c i l l i n kommt es z.B. zur Anreicherung der gegen dieses Präparat natürlich resistenten Klebsiellen (42,53,113,123,129, 163). Den Cephalosporinen wird eine Begünstigung von P. aeruginosa nachgesagt (164).

2.1.4.1. Das Keimspektrum in unterschiedlichen klinischen Bereichen (Abb. 12)

a) Die Isolationsraten der berücksichtigten Keimarten (Tab. 1) in der Chirurgischen und in der Urologischen Klinik unterscheiden sich signifikant für die Keimarten E.coli, Klebsiella spec., Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und die Enterokokken (Abb. 12a).

In der Chirurgischen Klinik machen die Staphylokokken etwas mehr als ein Fünftel (21,3 %) aller isolierten Stämme aus. Es folgen zu annähernd gleichen Anteilen (15 % - 17 %) E.coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spec. und Pseudomonas aeruginosa; nur etwa 12 % entfallen auf die restlichen Keimarten.

Erwartungsgemäß steht in der Urologischen Klinik E.coli mit mehr als 40 % aller Isolierungen an der Spitze der Häufigkeitsreihenfolge; Proteus mirabilis (13,0 %) und Enterokokken (12,7 %) schließen sich an. Die übrigen fünf Keimarten ergeben zu etwa gleichen Teilen zusammen etwas mehr als 30 % des Keimartenspektrums.

b) Innerhalb der Chirurgischen Klinik wurden Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella spec. signifikant häufiger auf den Intensivstationen isoliert, während Staphylococcus aureus, E.coli, die Enterokokken und die indolpositiven Proteus-Arten auf den übrigen Stationen häufiger anzutreffen waren (Abb. 12b).

Die Keimarten Proteus mirabilis (21,3 %), Klebsiella spec. (22,2 %) und Pseudomonas aeruginosa (22,9 %)

machen auf den Intensivstationen zu etwa gleichen Teilen bereits zwei Drittel der dort isolierten Keime aus. Es folgen E.coli (13,7 %) und S.aureus (10,2 %); die übrigen Keimarten stellen nur etwa 10 % des Keimartenspektrums.

Auf den Allgemeinstationen dominiert S.aureus mit knapp einem Drittel (32,1 %) aller Isolierungen. Die Staphylokokken sind somit dreimal häufiger in diesem Bereich anzutreffen als vergleichsweise auf den intensivmedizinischen Abteilungen.

Es folgen E.coli (18,8 %), Klebsiella spec. (11,9 %) und Pseudomonas aeruginosa (11,2 %). Die übrigen Keimarten erreichen zusammen nur etwa ein Viertel der Anzüchtungen.

c) Signifikante Unterschiede zwischen stationären und ambulanten urologischen Patienten wurden für die Isolationsraten der Serratia-Enterobacter-Gruppe, E.coli und die Staphylokokken beobachtet (Abb. 12c). Auf den urologischen Stationen gehört fast jede dritte Isolierung (32,1 %) der Keimart E.coli an. Es folgen die Serratia-Enterobacter-Gruppe (14,0 %) und die Enterokokken (12,7 %).

Proteus mirabilis, Klebsiella spec. und Pseudomonas aeruginosa sind zu etwa gleichen Teilen - je etwa 10,5 % - in diesem Bereich vertreten. Mit Ausnahme der Staphylokokken und von E.coli haben allgemeinchirurgische und urologische Stationen eine ähnliche Keimarten-Zusammensetzung.

Bei ambulanten urologischen Patienten macht E.coli sogar fast die Hälfte (47,7 %) aller isolierten Keime aus. Entsprechend vermindern sich die Häufigkeitsquoten der übrigen Keime. Eine nennenswerte Häufigkeit erreichen dabei Proteus mirabilis (14,1 %) und die Enterokokken (12,7 %).

d) Während das Keimartenspektrum der Chirurgischen Klinik etwa gleichgewichtig (432 : 446 Stämme) von den intensiv-medizinischen und allgemein-chirurgischen Stationen bestimmt wird, prägt die urologische Ambulanz mit ihrem zahlenmäßigen Übergewicht (283 : 165 Stämme) das Keimartenspektrum der Urologischen Klinik.

2.1.4.2. Das Keimartenspektrum der Untersuchungsmaterialien (Abb. 13)

Bekanntlich unterscheidet sich die Keimarten-Zusammensetzung der Untersuchungsmaterialien.

a) Der Vergleich der Isolationsraten der einzelnen Keimarten zwischen den 4 Gruppen der Untersuchungsmaterialien aus der Chirurgischen Klinik zeigen für sämtliche berücksichtigte Keimarten mit Ausnahme der indol-positiven Proteus-Arten signifikante Unterschiede (Abb. 13a): Während in den Urinen der Chirurgischen Klinik an erster Stelle Proteus mirabilis (27,6 %), gefolgt von E.coli (22,8 %), Klebsiellen (20,3 %) und Enterokokken (13,8 %) nachgewiesen wurde, überwiegen bei den Trachealabstrichen P.aeruginosa (27,5 %), Klebsiella spec. (22,4 %) und P. mirabilis (18,5 %). Bei den Wundabstrichen dominieren hingegen die

Staphylokokken (39,7 %); E.coli (15,4 %) P.aeruginosa (12,5 %), Klebsiella spec. (10,9 %) und P.mirabilis (10,9 %) wurden hier weitaus seltener isoliert.

In der vierten Gruppe, in der verschiedene Untersuchungsmaterialien wie z.B. Blut, Punktate u.a. zusammengefaßt wurden, ist E.coli (26,2 %) am stärksten vertreten. Mit abnehmender Häufigkeit folgen P.aeruginosa (16,9 %), Klebsiella spec. (15,4 %), Staphylokokken (14,6 %) und die Serratia-Enterobacter-Gruppe (11,5 %).

Eine weitere Aufgliederung der Untersuchungsmaterialien nach den verschiedenen Bereichen der Chirurgischen Klinik erbrachte keine statistisch absicherbaren Unterschiede der Isolierungsraten der Keimarten bei Urinen und Trachealabstrichen, jedoch bei Wundabstrichen und der Blut/Punktat-Gruppe waren die Unterschiede z.T. signifikant. (Ursache: Inhomogenität der Wundabstriche von inneren und äußeren Oberflächen bzw. des Untersuchungsmaterialien-Komplexes: Blut, Punktate, Venen-Katheter- u. Cystikusabstriche).

Die Speziesverteilung der Chirurgischen Klinik wird durch die Keimarten-Zusammensetzung der zahlenmäßig überwiegenden Tracheal- und Wundabstriche, auf den Intensivstationen in erster Linie durch die der Trachealabstriche, auf den allgemein-chirurgischen Stationen überwiegend durch die der Wundabstriche geprägt.

b) Der Vergleich der Isolierungsraten der einzelnen Keimarten zwischen den drei verschiedenen Untersuchungs-

materialgruppen der Urologischen Klinik zeigt signifikante Unterschiede für E.coli, Pseudomonas aeruginosa und die Staphylokokken. (Abb. 13b). Dabei fällt auf, daß Katheterurine, die zu 90 % von weiblichen Patienten stammen, fast dreimal so häufig (64,4 %) E.coli enthalten wie Mittelstrahlurine (26,3 %). Wie erwartet, dominieren die Staphylokokken (25,0 %) wiederum bei den Wundabstrichen.

2.1.4.3. Das Keimartenspektrum bei weiblichen und männlichen Patienten (Abb. 14 und 15)

Die Häufigkeitsverteilungen der Keimarten männlicher Patienten unterscheiden sich zum Teil beträchtlich von denen der weiblichen Patienten.

a) Die Staphylokokken (19,6 %), P.aeruginosa (19,3 %) Klebsiella spec. (18,3 %), P.mirabilis (16,2 %) und E.coli (13,4 %) werden besonders häufig bei männlichen Patienten der Chirurgischen Klinik nachgewiesen (Abb. 14a). Bei den weiblichen Patienten stehen Staphylokokken (27,1 %) und E.coli (26,1 %) an der Spitze der Isolierungen. Die übrigen Keimarten kommen entsprechend seltener vor.

Auf den Intensivstationen machen P.aeruginosa (24,8 %) Klebsiella spec. (23,2 %) und P.mirabilis (20,8 %) bei männlichen Patienten fast 70 % aller isolierten Keime

aus (Abb. 14b). Bei Frauen erreichen diese Keimarten nur etwa 50 %. Dafür sind hier neben P.mirabilis (24,6 %) E.coli (22,8 %) und die Staphylokokken (19,3 %) besonders häufig anzutreffen.

Während auf den allgemein-chirurgischen Stationen Staphylokokken von männlichen und weiblichen Patienten etwa gleichhäufig (32,8 % bzw. 30,3 %) vorkommen (Abb. 14c), findet sich E.coli mit 27,5 % signifikant häufiger bei weiblichen Patienten als bei Männern (14,8 %).

Das Verteilungsbild der Keimarten in der Chirurgischen Klinik wird von den Untersuchungsproben männlicher Patienten, die zwei Drittel dieser Klinik ausmachen, bestimmt.

b) In der Urologischen Klinik haben Frauen (64,0 %) signifikant häufiger E.coli als Männer (25,5 %) (Abb. 15a).

Dieser Unterschied wird in der Urologischen Ambulanz besonders deutlich, in der mehr als zwei Drittel aller Stämme (70,5 %) zu dieser Keimart gehören, während bei Männern nur wenig mehr als ein Fünftel der Keime (21,9 %) sich als E.coli erweist (Abb. 15c). Dafür sind bei letzteren Pseudomonas aeruginosa und die Enterokokken signifikant häufiger anzutreffen.

In den urologischen Stationen fällt die Isolierungsrate von E.coli bei Frauen mit etwa 50 % etwas geringer aus

als in der Ambulanz; bei den Männern dominiert hier auch E.coli (21,9 %), doch erreichen neben der Serratia-Enterobacter-Gruppe (16,2 %) die Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella spec. mit 10,5 % - 13,3 % nennenswerte Isolierungshäufigkeiten (Abb. 15b). Das Verteilungsbild der Keimarten der Urologischen Klinik wird zu etwa gleichen Teilen von der Keimartenzusammensetzung der Untersuchungsmaterialien männlicher und weiblicher Patienten geprägt.

2.2. Analyse der Mehrfachresistenz am Beispiel von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec.

2.2.1. Häufigkeit mehrfachresistenter Stämme bei unterschiedlichen Patientenkollektiven.

Mit Erhöhung der Resistenzquoten für verschiedene Chemotherapeutika müssen auch häufiger mehrfachresistente Bakterienstämme auftreten. Da die Original-Resistenzmuster wegen ihrer Vielzahl zur vergleichenden Beschreibung von Mehrfachresistenzen in verschiedenen klinischen Bereichen ungeeignet sind, wird zur Vereinfachung eine abstrahierende Darstellung gewählt.

Begriffliches: Die individuellen Resistenzmuster werden nach der Anzahl der beteiligten Einzelresistenzen zu sog. n - f a c h - R e s i s t e n z e n (0,1,2, - ≥ 9), auch als R e s i s t e n z k l a s s e n 0,1,2, etc. bezeichnet, zusammengefaßt. In Form von Stabdiagrammen wird angegeben, wieviel Prozent der Stämme einer Keimart den jeweiligen Resistenzklassen angehören. Zur Erleichterung des Vergleichs von Stammkollektiven verschiedener Kliniken werden die in Prozent

angegebenen Resistenzklassen-Häufigkeiten aufsummiert. Die resultierenden Summenhäufigkeitskurven zeigen Multiresistenz-Unterschiede durch abweichenden Kurvenverlauf an.

Die Häufigkeiten mehrfachresistenter Stämme der oben genannten Keimarten wird wiederrum in den beiden untersuchten Kliniken und ihren Abteilungen vergleichend beschrieben.

2.2.1.1. Bei E.coli unterscheiden sich die Häufigkeitsverteilungen der n-fach-Resistenzen signifikant in beiden Kliniken und den zugehörigen Kliniksbereichen (Abb. 19). Die Summenhäufigkeitskurven der drei Vergleichspaare (Abb. 19 a, b, c,) nehmen einen ähnlichen Verlauf: Die größte Differenz (20 % bis 30 %) wird bereits bei 0-1-fachresistenten Stämmen erreicht; sie bleibt bis zur Resistenzklasse 4 weitgehend erhalten. Erst im Bereich über der Resistenzklasse 5 kommt es zu einer Annäherung der Summenhäufigkeitskurven der n-fach-Resistenzen.

Anders ausgedrückt, die beiden Kliniken (Abb. 19 a) und ihre Bereiche (Abb. 19b, c) unterscheiden sich durch unterschiedliche Anteile an E.coli-Stämmen mit keinem oder nur einem Resistenzmerkmal.

Dieser Unterschied wird bei der Stammpopulation mit geringerem Prozentsatz an empfindlichen E.coli-Stämmen durch einen entsprechend höheren Anteil an Stämmen mit überwiegend 5 Resistenzmerkmalen ausgeglichen.

Die Analyse der Kurvenverläufe innerhalb der Chirurgischen Klinik (Abb. 19b) zeigt, daß auf den Intensivstationen mit 37,4 % etwa 30 % weniger Stämme der Resistenzklassen 0 und 1 isoliert wurden als auf den übrigen Stationen (67,1 %). Ihre Stelle nehmen mehrfachresistente, vor allem 2-, 5- und 7-fachresistente Stämme, ein.

Der signifikante Resistenzunterschied zwischen den beiden Kliniken (Abb. 19a) beruht im Wesentlichen auf einem größeren Anteil an empfindlichen und 1-fach-resistenten Stämmen bei Patienten der urologischen Ambulanz, die bereits 75,6 % dieses Stammkollektivs ausmachen (Abb. 19c). Die stationären urologischen Patienten für sich alleine leisten hingegen keinen Beitrag dazu; denn ihre Summenhäufigkeitskurve der n-fach-Resistenzen verläuft eher noch etwas oberhalb der nichtintensivmedizinischen chirurgischen Stationen, sie unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von der der allgemeinchirurgischen Stationen, so daß diese beiden stationären Bereiche der Chirurgischen und der Urologischen Klinik im Hinblick auf die Multiresistenz als ähnlich angesehen werden können.

2.2.1.2. Proteus mirabilis-Stämme verhalten sich anders als E.coli: Während zwischen stationären und ambulanten urologischen Patienten kein Unterschied erkennbar ist (Abb. 20c), weichen die Häufigkeitsverteilungen der n-fach-Resistenzen inner-

halb der Chirurgischen Klinik und zwischen den beiden Kliniken signifikant voneinander ab (Abb. 20 a, b,); die charakteristische spindelförmige Abweichung der Summenhäufigkeitskurven erklärt sich aus der natürlichen Resistenz von Proteus mirabilis gegenüber Tetracyclinen.

Innerhalb der Chirurgischen Klinik sind mehr als 67 % der Stämme des intensivmedizinischen Bereichs 5- und mehrfachresistent, wobei die 5-fach- (18,3 %) und 6-fachresistenten (22,1 %) Stämme die größten Häufigkeitsanteile erreichen (Abb. 20 b). Umgekehrt weisen die Proteus-Stämme der übrigen chirurgischen Stationen zu etwa 65 % nur 1- 4-fach-Resistenzen auf. In dieser Gruppe dominieren die 2-fachresistenten Stämme mit 34,3 %. Die Summenhäufigkeitskurve dieser nichtintensivmedizinischen chirurgischen Stämme entspricht in ihrem Verlauf derjenigen der Urologischen Klinik (Abb. 20 a und c). Daraus leitet sich ab, daß der signifikante Unterschied der n-fach-Resistenzen zwischen beiden Kliniken auf die Resistenzsituation der Intensivstationen zurückzuführen ist.

2.2.1.3. Für die Gattung Klebsiella ergaben sich, wie aus dem fast deckungsgleichen Verlauf der Summenhäufigkeitskurven ablesbar ist, keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Kliniken und Kliniksbereichen (Abb. 21 a, b, c). Die Stämme der Resistenzklassen 2, 6 und 7 überwiegen anteilmäßig (10 - 25 %) unter den Mehrfachresistenzen, während 3- und 4-fach-resistente Klebsiella-Stämme in allen betrachteten Bereichen selten (1 - 5 %) sind.

2.2.2. Merkmalszusammensetzung der Resistenzmuster n-fach-resistenter Stämme.

Im vorangegangenen Abschnitt wurde zur Vereinfachung der Darstellung die Mehrfachresistenz rein numerisch-quantitativ betrachtet. Dabei ergab sich die Notwendigkeit, sie ihres eigentlichen Inhaltes, d.h. der einzelnen Resistenzeigenschaften, zu entblößen.

Im folgenden werden diese Resistenzmerkmale, aus denen sich die Resistenzmuster zusammensetzen, gesondert untersucht.

Begriffliches: Um die Resistenzmuster für Vergleichszwecke verfügbar zu machen, wird für jedes Chemotherapeutikum die Häufigkeit des zugehörigen Resistenzmerkmals in den Resistenzmustern der einzelnen Resistenzklassen 1 - 9 ermittelt. Diese Häufigkeit soll als sog. R e s i s t e n z k o e f f i z i e n t (k = 0 - 1) des betreffenden Chemotherapeutikums einer bestimmten Resistenzklasse bezeichnet werden.

Die Resistenzkoeffizienten der verschiedenen Chemotherapeutika einer Resistenzklasse spiegeln in der Form des R e s i s t e n z p r o f i l s das vorhandene Resistenzmuster-Spektrum der betreffenden Resistenzklasse wider.

Abb. 24 faßt die Resistenzprofile der Resistenzklassen 1- ≙ 8 der drei Keimarten für die 10 geprüften Chemotherapeutika zusammen. Nach speziestypischen Unterschieden der Resistenzprofile 1 - 4 kommt es ab Resistenzklasse 5 zu einer Angleichung der Resistenzprofile der 3 Keimarten.

Bei 5 - und mehrfach-resistenten Stämmen sind Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Sulfonamide in der Regel Bestandteile der Resistenzmuster. Erst ab Resistenzklasse 6,7 und 8 sind Co-Trimoxazol, Cephalotin und Gentamicin zunehmend häufiger an den Resistenzmustern beteiligt.

Das Resistenzmuster-Spektrum der beiden Kliniken und der zugehörigen Klinikbereiche unterscheidet sich nach Aussage der Resistenzprofile nur unwesentlich; deshalb wurden die Resistenzdaten dieser beiden Kliniken zusammengefaßt dargestellt.

> Eine Ausnahme sei erwähnt: Co-Trimoxazol- und Nalidixinsäure- Resistenz kommen bei 6 - 7 - fach-resistenten E.coli-Stämmen der Urologischen Klinik signifikant häufiger vor als bei solchen der Chirurgischen Klinik. Umgekehrt verhält es sich mit der Gentamicin - Resistenz in beiden Kliniken.

Die am häufigsten in beiden Kliniken realisierten Resistenzmuster der drei Keimarten werden in den Tabellen 8 und 9 zum Vergleich mit den Resistenzprofilen festgehalten.

2.2.3. Wahrscheinlichkeit der Unwirksamkeit eines Chemotherapeutikums bei n-fach-resistenten Stämmen.

Aus Abb. 24 geht bereits hervor, daß sich bei mehrfach-resistenten Stämmen die Häufigkeit der Resistenzmerkmale

der verschiedenen Chemotherapeutika in charakteristischer Weise mit den Resistenzklassen verändert. Um dies zu veranschaulichen, werden für die drei berücksichtigten Keimarten die vertikal aufgezeichneten Resistenzkoeffizienten der einzelnen Chemotherapeutika für die Resistenzklassen 1 - ≥ 9 miteinander zu einer Resistenzkoeffizienten-Kurve verbunden.

Vier Verlaufstypen können bei diesen Resistenzkoeffizienten-Kurven - gemeinsam für die drei Keimarten - abgegrenzt werden:

Typ I (Abb. 22): Dieser Typ ist gekennzeichnet durch eine Resistenzkoeffizienten-Kurve mit relativ steilem Anstieg der Resistenzkoeffizienten bei den Resistenzklassen 1 - 4. Im Resistenzklassenbereich 4 - 6 erreichen die Koeffizienten der Wert 1, was eine 100 %ige Resistenzwahrscheinlichkeit bedeutet. Dieses Niveau wird in den höheren Resistenzklassen beibehalten. Resistenzkoeffizienten-Kurven vom Typ I verwirklichen sich bei Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclinen, den Sulfonamiden und Chloramphenicol.

Typ II (Abb. 23): Dieser Verlaufstyp, der bei Gentamicin beobachtet wird, ist durch einen relativ steilen Anstieg der Resistenzkoeffizienten-Kurve erst ab Resistenzklasse 5 und 6 gekennzeichnet. Den Wert 0,75 - 1 erreicht die Kurve bei 8-fach-resistenten Stämmen.

Im Unterschied zu E.coli und Klebsiella spec. weist P.mirabilis einen flacheren Anstieg der Resistenzkoeffizienten

auf; 8-fachresistente Stämme erreichen nur den Resistenzkoeffizienten k = 0,55.

Typ III (Abb. 23): Dieser Kurventyp ist bei Cephalotin und Co-Trimoxazol verwirklicht; er ist gekennzeichnet durch einen flachen, über die Resistenzklassen 1 - 5 nur langsam ansteigenden Verlauf bis zu einem Resistenzkoeffizientenwert von 0,2, um dann eine steilere Steigung zu nehmen; dabei wird bei Resistenzklassen ≥ 8 der Wert 0,9 - 1 erreicht. Dieser Kurventyp zeigt eine relativ geringe Abhängigkeit von der Multiresistenz.

Typ IV (Abb. 23): Als typischer Vertreter sei Nalidixinsäure und Nitrofurantoin genannt. Dieser Kurventyp ist durch einen sich über fast alle Resistenzklassen erstreckenden,waagrechten Verlauf auf dem Koeffizienten-Niveau von etwa 0,1 gekennzeichnet; erst ab Resistenzklasse 8 ist ein leichter Anstieg der Kurven zu verzeichnen.

Chemotherapeutika, die diesem Kurventyp folgen, weisen nur eine sehr geringe Abhängigkeit von der Multiresistenz auf.

Der abweichende Kurvenverlauf bei P.mirabilis für Nitrofurantoin dürfte artefiziell bedingt sein. P.mirabilis-Stämme sind wenig empfindlich gegenüber diesem Chemotherapeutikum; sie werden überwiegend als "mäßig empfindlich" beurteilt (LINZENMEIER et al., 92). Die geringen Hemmhofdurchmesser-Unterschiede zwischen resistenten und mäßig empfindlichen Stämmen führen wahrscheinlich zu einer mehr oder weniger willkürlichen Zuordnung zu beiden genannten Aus-

sagen. Auf keinen Fall kommt dem Tiefpunkt der Kurve bei 5-fach-resistenten Stämmen eine therapeutisch verwertbare Bedeutung zu.

IV. DISKUSSION

Antibiogramme gehören zu den routinemäßig in einem bakteriologischen Labor anfallenden Untersuchungsergebnissen. Es erhebt sich die Frage, bis zu welchem Ausmaß diese Kombinationen von Resistenzeigenschaften geeignet sind, Bakterienstämme für epidemiologische Zwecke zu charakterisieren. Darüber hinaus sollte geprüft werden, in wieweit allgemeinepidemiologische Aussagen über die Resistenzsituation in klinischen Bereichen durch statistische Auswertung von Antibiogrammen gewonnen werden können.

In der Literatur wird der Wert von Antibiogrammen für die Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge unterschiedlich beurteilt: Während eine Reihe von Autoren sich zu dieser Frage überwiegend negativ äußert und dabei besonders auf die Instabilität von Resistenzeigenschaften hinweist (41,86,87,102,124),bestätigen andere Autoren ausdrücklich den Merkmalswert des Antibiogramms (22,24, 34,52,61,107,110,116,125,139,144,165,170,171,173) und beziehen das Antibiogramm als Hilfsmittel für die Verfolgung von Infektketten ausdrücklich in ihr Versuchsprogramm mit ein (34,61,74,82,91,97,116,119,133,164,165). Andere verwenden es zur Unterscheidung von Rezidiv- oder Neuinfektion bei Harnwegsinfektionen (49,52). Charakteristische Resistenzmerkmale werden z.T. auch zur Herstellung von Selektivmedien verwendet, um epidemiologisch relevante Stämme leichter aus Untersuchungsmaterialien

isolieren zu können (74,91,123,124).

Der Vergleich einzelner Antibiogramme von Stämmen derselben Keimart ermöglicht grundsätzlich, Stämme mit identischem und solche mit nicht identischem Resistenzmuster zu unterscheiden. Im allgemeinen kann gefolgert werden, daß es wenig wahrscheinlich ist, daß Stämme mit unterschiedlichen Antibiogrammen identisch sind. Die umgekehrte Schlußfolgerung, daß Stämme mit identischem Resistenzmuster als identisch angesehen werden können, kann ohne Zusatzinformationen jedoch nicht gezogen werden.

Für epidemiologische Untersuchungen werden üblicherweise mehrere Merkmale verschiedener Typisierungssysteme von Bakterienstämmen, wie beispielsweise Serovar (10,26, 61,116,158), Phagovar (61,170) und Bacteriocinovar (158, 159) bestimmt. Je mehr Eigenschaften der Stämme in die Untersuchung einbezogen werden, je sicherer wird die Aussage in Bezug auf die Identität. Da die aufgeführten Typisierungsmöglichkeiten in einem Labor nicht oder nur beschränkt zur Verfügung stehen - und auch dann nur mit Verzögerung durchgeführt werden können - scheint es sinnvoll, zu prüfen, inwieweit für den Kliniker bestimmte Laborergebnisse, wie die Antibiogramme, bereits für epidemiologische Zwecke im Sinne einer Vorauswahl benutzt werden können - selbst dann, wenn der Sicherheitsgrad der gemachten Aussage ein geringerer sein wird.

Die Verwendung des Antibiogramms zur Verfolgung von Infektketten läßt sich eindrucksvoll an der in verschiedenen Kliniken beobachteten Ausbreitung von S.marcescens

demonstrieren: drei epidemische Episoden (Tab. 2), die sich innerhalb einer Halbjahresperiode abspielten und die sich zeitlich zum Teil überschnitten, ließen sich mit Hilfe des Resistenzmusters unterscheiden. Eine nachfolgende Bestimmung der Bacteriocinovar bestätigte die an Hand des Antibiogramms gewonnenen epidemiologischen Erkenntnisse.

Bei den zwei Serratia-Stämmen aus der Orthopädischen und Urologischen Klinik, deren Antibiogramm und Bacteriocinovar auf eine Zugehörigkeit zum epidemiologischen Geschehen in der Universitätsaugenklinik (Abb. 1) hinweisen könnte, mußte eine epidemiologische Zuordnung offen bleiben, da nach den erreichbaren Informationen der Verdacht auf einen epidemiologischen Zusammenhang nicht vorlag.

Ebenso verhielt es sich mit drei von vier Serratia-Stämmen aus der Medizinischen Universitätsklinik, die im Rahmen der epidemischen Episode von Serratia marcescens der Urologischen Universitätsklinik isoliert wurden.

Wie in diesem Falle galt auch für alle folgend dargestellten epidemiologischen Überlegungen, daß ein epidemiologischer Zusammenhang nur dann angenommen wurde, wenn die verfügbaren Angaben eine Keimübertragung als wahrscheinlich erscheinen ließen.

S.marcescens gehört zu den selteneren, überwiegend an das Kliniksmilieu gebundenen Keimarten (39,50). Solche Keimarten sind zur Verwendung des Resistenzmusters

für epidemiologische Zwecke besonders geeignet, da bei ihnen die Spezies-Diagnose den Merkmalswert des Antibiogramms stärker unterstützt als bei häufiger vorkommenden Keimarten. So ist es nicht verwunderlich, wenn bei Keimarten, die auf den Stationen eine größere Verbreitung erfahren, wie E.coli, Klebsiella spec., P.mirabilis, P.aeruginosa und S.aureus, die orientierende epidemiologische Analyse anhand von Resistenzmustern mit einem höheren Unsicherheitsgrad behaftet ist.

Die wichtigsten dafür zur Verfügung stehenden Resistenzmuster dieser Keimarten sind in den Tabellen 8,9,10,11 und 14 festgehalten. Für P.aeruginosa ist die Variationsbreite des Antibiogramms infolge der natürlichen Multiresistenz (Resistenzmuster C in Tabelle 14) sehr eingeschränkt. Die angeführten Resistenzmuster ließen sich praktisch nur in Verbindung mit der gleichzeitigen Übertragung weiterer Keimarten sinnvoll verwerten (Tab. 15a und b). Bei S.aureus waren höhergradig multiresistente Stämme im Beobachtungszeitraum selten (Tab. 10); dies steht in Einklang mit Angaben von GRÜN (61) und ROSENDAL et al. (119). Die multiresistenten Resistenzmuster der 3 Enterobakteriazeen-Arten zeigen Ähnlichkeit untereinander (Tab. 8,9,14). Das am häufigsten vorkommende Resistenzmuster - B in Tab. 14 - ist sogar allen 3 Keimarten gemein. Die ausgeprägte Verbreitung dieses Resistenzmusters, die sich mit Literaturangaben deckt (105,143), mindert seinen Merkmalswert für epidemiologische Zwecke. Über die Ähnlichkeit höhergradig multiresistenter Resistenzmuster bei verschiedenen Keimarten berichten auch andere Autoren (16,105,121,164).

Ganz allgemein ist ein Resistenzmuster zur Charakteri-

sierung von Stämmen umso geeigneter, je mehr Merkmale an ihm beteiligt sind (61). Deshalb wird von einzelnen Autoren (61,165) gefordert, das Antibiogramm für epidemiologische Fragestellungen zu erweitern.

In der vorliegenden Studie kommen Resistenzmuster mit mindestens 4 oder solche mit mindestens 5 Merkmalen bei 70,0 % bzw. 65,3 % der Klebsiella-, 22,2 % bzw. 18,6 % der E.coli- und 52,0 % bzw. 44,5 % der P.mirabilis-Stämme vor. Der Aussagewert eines dieser in Frage kommenden Resistenzmuster nimmt um so mehr zu, je seltener dieses Merkmal im Einsendegut nachgewiesen wird. Daher eignen sich die seltener vorkommenden, extrem multiresistenten Stämme besonders gut für epidemiologische Belange.

In den Tab. 15 a und b wurde eine Auswahl multiresistenter Stämme von 4 gramnegativen Keimarten zusammengestellt. In diesen Fällen gelang es lediglich, kurze Infektketten zwischen 2 oder 3 Patienten zu verfolgen. Unterstützend konnte dabei in mehreren Fällen die en bloque-Übertragung von 2 und mehreren Keimarten, die ihrerseits wiederum durch Resistenzmuster charakterisiert sind, herangezogen werden.

Unter Berücksichtigung zusätzlicher Angaben über räumliche und pflegerische Gemeinsamkeiten von Patienten ergeben sich bei den in Tab. 15a und b angeführten Fällen deutliche Hinweise für Keimübertragungen bei den Patienten Nr. 4a und Nr. 5a, sowie 4c, 5c, 9a, 5d und 14a, und der Patientengruppe 11c, 14b, 15,17, 18,19 und 20.

Besonders auffällig ist bei Wiederholungsuntersuchungen die relative Instabilität der Befunde bei den Patienten Nr. 4, 5, 9 und 14 (Tab. 15 a und b), insbesondere auch der Wechsel der Resistenzmuster.

> Ein Serovar-Wechsel bei Wiederholungsuntersuchungen wird von mehreren Autoren (10,17,33,37,155) beschrieben.

Als Erklärung müssen außer einem Infektionswechsel auch untersuchungstechnische Gründe angeführt werden. Es darf unterstellt werden, daß gelegentlich Bakterienstämme neben einem vorherrschenden Resistenzmuster kleinere Anteile mit abweichenden Resistenzmerkmalen aufweisen - ähnlich, wie z.B. die Serovar O 14 : H 12 von S.marcescens die Bacteriocinovaren 4, 9 und 18 enthält (159). Je nach dem im Zeitverlauf wechselnden Mengenverhältnis dieser Antibiogramm-Varianten zueinander, wird mal das eine, mal das andere Resistenzmuster nachweisbar sein. Unterschiedliche Resistenzmuster können jedoch auch - und das dürfte in der Regel der Fall sein - aus einem Keimgemisch aus verschiedenen, beispielsweise serologisch abgrenzbaren Stämmen sein. Das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Sero- oder Biovaren in einem Untersuchungsmaterial ist beschrieben worden (15,40,81,174).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zu prüfen, ob Antibiogramme stellvertretend für anerkannte Typisierungsverfahren zur Charakterisierung von Stämmen verwendet werden können. Dies bedeutet, daß ein bestimmtes Resistenzmuster in einer gegebenen epidemiologischen Situation

beispielsweise einer einzigen Bacteriocinovar zugeordnet werden kann. In der vorliegenden Studie trifft dies für die S.marcescens-Verbreitung in der Augen- und Urologischen Klinik zu (Tab. 2). Nicht selten kommt es jedoch beim Einsatz mehrerer Typisierungsverfahren zu einer weiteren Differenzierung der vorher als identisch angesehenen Stämme, so daß eine aufgrund eines Typisierungsergebnisses angenommene Identität von Stämmen als widerlegt gelten muß (10,34,48,51,82,116,148,149,170). Dies dürfte auch für das Antibiogramm als Stamm-Merkmal zutreffen - eine Interpretation, die in beide Richtungen möglich ist: Stämme mit identischem Resistenzmuster, die durch zusätzliche Typisierungsverfahren differenziert werden können (10,34,69,82,116,159), dürften ebenso vorkommen, wie solche, die bei unterschiedlichem Resistenzmuster nur einer einzigen Sero- oder Phagovar angehören (33,34,69,74,82,116,119,123,124,170,171).

Identische Typisierungsergebnisse ergeben - und das trifft auf alle diesbezüglichen Verfahren mehr oder weniger zu - bei Möglichkeit eines epidemiologischen Zusammenhangs lediglich die Wahrscheinlichkeit, daß ein solcher Zusammenhang vorliegt; in keinem Fall sind sie beweisend.

> Identische Antibiogramme können auch auf unterschiedliche Plasmide zurückgehen (7,86,142,166).

Diese Wahrscheinlichkeit kann durch Einsatz weiterer Typisierungsverfahren vergrößert werden (34) oder aber der angenommene Zusammenhang muß nach dem Typisierungsergebnis abgelehnt werden.

Bei der Ausbreitung der häufiger vorkommenden Keimarten in der Klinik, wie beispielsweise K.pneumoniae,gelingt es häufig nicht, sichere Anhaltspunkte für die Übertragung von Patient zu Patient zu gewinnen. Dennoch ist diese Möglichkeit in den meisten Fällen nicht auszuschließen. Dies trifft auf eine Reihe der in den Tab. 15a und b zusammengestellten Befunde zu; die vielen Stämme mit identischem Antibiogramm, insbesondere im intensivmedizinischen Bereich, legen es nahe, an einen epidemiologischen Zusammenhang zu denken. Die zeitliche Häufung bestimmter Resistenzmuster im Anaesthesiologischen Institut und Chirurgischen Klinik, wie in Tab. 16 dargestellt, verdeutlicht noch einmal diesen Sachverhalt. In Bezug auf Serovaren von K.pneumoniae wurden von CASEWELL et al. (27) ähnliche, statistisch begründete Schlußfolgerungen gezogen.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß das Antibiogramm bei kritischer Interpretation für die Analyse epidemiologischer Vorgänge mit Einschränkungen verwendet werden kann. Gegenüber anderen Typisierungsverfahren hat das den Vorteil, daß es als Bestand der Routineuntersuchung in der Regel bereits nach 2 Tagen vorliegt. Die üblicherweise für epidemiologische Zwecke benutzten Typisierungsverfahren verlangen eine Spezialisierung, die nicht für alle in Frage kommenden Keimarten in einem Labor bestehen kann. Daher müssen die Bakterienstämme unter Zeitverlust in Speziallaboratorien weitergeleitet werden.

Zur Vorauswahl solcher Stämme und zur orientierenden epidemiologischen Analyse kann das Antibiogramm erfolgver-

sprechend eingesetzt werden. Eine nachträgliche Bestätigung der angenommenen epidemiologischen Zusammenhänge durch eines der klassischen Typisierungsverfahren sollte sich in der Regel anschließen.

Die folgenden Gesichtspunkte wurden bei der Verwertung von Antibiogrammen für epidemiologische Zwecke berücksichtigt:

1) Bei Stämmen mit identischem Antibiogramm wurde das Vorliegen eines Laborfehlers, wie beispielsweise die Kontamination bei der bakteriologischen Verarbeitung eines Untersuchungsmaterials durch ein unmittelbar vorangehendes Untersuchungsmaterial, ausgeschlossen.

2) Als Vorbedingung galt, daß ein epidemiologischer Zusammenhang möglich oder besser wahrscheinlich ist. Ohne diese Voraussetzung wären auch durch noch so umfangreiche Untersuchungen verschiedener Merkmalsysteme abgesicherte Identitätshinweise von Bakterienstämmen nicht verwertbar.

3) Eine im klinischen Untersuchungsmaterial seltener angetroffene Keimart, wie z.B. S.marcescens, wird einem bei mehreren Stämmen gleichartig ausgefallenen Antibiogramm einen höheren Stellenwert geben als eine Keimart, die regelmäßig in solchem Untersuchungsmaterial vorkommt.

4) Ein Resistenzmuster wird umso aussagekräftiger zur Charakterisierung von Stämmen, je mehr voneinander

möglichst unabhängige Einzelmerkmale geprüft werden (61, 139,165) und je höher der Grad der Multiresistenz ist, da höhergradige Multiresistenz seltener vorkommt (Abb. 19 - 21, Tab. 9).

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in einzelnen Kliniksbereichen, wie beispielsweise auf Intensivstationen, bestimmte Multiresistenzmuster so häufig auftreten, daß ihre Aussagekraft eingeschränkt sein kann: z.B. Resistenzmuster B der Tab. 14 bei E.coli, P.mirabilis und Klebsiella spec. (vgl. auch Tab. 9 und 16, sowie SCHRÖTER und HUEMPFNER, 130).

Antibiogramme, die lediglich die natürlichen Resistenzen einer Keimart widerspiegeln, sind verständlicherweise wenig brauchbar, da sie in der S p e z i e s - Diagnose nichts hinzufügen.

Die statistische Auswertung von Antibiogrammen vermittelt allgemeine Informationen über die Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz. Diese Resistenzdaten ermöglichen es dem Kliniker, eine wirksame empirische Therapie bereits einzuleiten, bevor der bakteriologische Befund vorliegt (5,55,64,89,98,100,150,168). Die dadurch seltener notwendig werdende Therapie-Korrektur vermindert den Antibiotika-Selektionsdruck und beeinflußt die Resistenzsituation im Sinne einer Rückkopplung günstig. Zusätzlich kann aus der Kenntnis der Antibiotika-Resistenz verschiedener Keimarten eine restriktive Einsatzstrategie entwickelt werden, die auf eine Herabsetzung der Resistenzhäufigkeit abzielt (1,11,55,74,101,111,113,119,136,137,141,172).

Zu diesen Zwecken werden für gewöhnlich das Keimartenspektrum und die zugehörigen Resistenzquoten in einem klinischen Bereich bestimmt (55,61,75). Für den klinisch-therapeutischen Gebrauch sind diese Einzelwerte jedoch zu unübersichtlich. Deshalb wurde aus dem bereichstypischen Keimartenspektrum und den zugehörigen Resistenzquoten ein Resistenzwert errechnet, der die einzelnen Resistenzdaten dieses Bereiches zu einer Gesamtaussage zusammenfaßt. Dieser rechnerisch ermittelte Resistenzwert entspricht der Summe der einzelnen Produkte aus Resistenzquote und prozentualem Häufigkeitsanteil einer Keimart in einem Kliniksbereich. Dieser Wert kann als Resistenzwahrscheinlichkeit bezeichnet werden, da er angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Resistenz gegenüber einem bestimmten Präparat im Keimspektrum eines klinischen Bereichs zu erwarten ist.

Die auf diese Weise ermittelten Resistenzwerte der Chirurgischen Klinik, der intensivmedizinischen Abteilungen und der urologischen Stationen wurden nach abfallenden Resistenzhäufigkeiten in Form von Diagrammen angeordnet (Abb. 16a, 17a, 18a). Zum besseren Vergleich wurden die Resistenzwerte der Urologischen Klinik, der allgemeinchirurgischen Stationen und der urologischen Ambulanz, die den oben genannten Bereichen entsprechend zugeordnet sind (Abb. 16b, 17b, 18b), in derselben Reihenfolge aufgezeichnet:

In der Chirurgischen Klinik ist das untersuchte Keimspektrum mit 70,2 % am häufigsten gegen A m p i c i l l i n

resistent (Abb. 16a). Es folgen die Resistenzhäufigkeiten für Tetracyclin (65,7 %), Carbenicillin (51,6 %), Sulfonamide (50,5 %) und Chloramphenicol (45,6 %); die geringste Resistenzwahrscheinlichkeit besteht für Gentamicin (nur 11,7 %). Diese Reihenfolge wird im wesentlichen in allen Abteilungen gewahrt. Die ausgeprägtesten Resistenzwerte liegen verständlicherweise im intensivmedizinischen Bereich vor (Abb. 17a): so sind hier mehr als 80 % aller berücksichtigten Stämme Ampicillin-resistent, während gegenüber Gentamicin immerhin noch 15,6 % der Stämme Resistenz aufweisen. Die nicht-intensivmedizinischen chirurgischen Stationen zeigen vergleichsweise niedrigere Resistenzquoten für alle aufgeführten Präparate (Abb. 17b).

In der Urologischen Klinik haben die Resistenzwahrscheinlichkeiten bei signifikant niedrigerem Resistenzniveau für Ampicillin, Tetracyclin, Carbenicillin, Chloramphenicol, Cephalotin und Nalidixinsäure eine etwas andere Rangfolge als in der Chirurgischen Klinik (Abb. 16b): an der Spitze stehen Tetracyclin mit 59,8 % und Sulfonamide mit 53,9 %; die Ampicillin-Resistenz (41,0 %) ist deutlich geringer ausgeprägt. Innerhalb dieser Klinik sind die Resistenzwerte im ambulanten Bereich (Abb. 18b) durchweg niedriger als auf den Stationen (Abb. 18a). Das Signifikanzniveau ($p \leq 0{,}05$)

erreichen dabei Tetracyclin, Sulfonamide, Ampicillin, Co-Trimoxazol, Carbenicillin, Chloramphenicol und Cephalotin.

Die starke Konzentrierung der (multi)-resistenten Stämme in der Chirurgischen Klinik, insbesondere im intensivmedizinischen Bereich ist das Resultat mehrerer bereichstypischer Gegebenheiten:

Einerseits spielen die auf den Intensivstationen besonders ausgeprägten Formen der Intensivpflege sowie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen am Patienten eine Rolle, da diese in der Regel mit einem hohen Infektionsrisiko behaftet sind: Respiratortherapie (72,147,155,156), Blasenkatheterismus (1,74,124,136,153,156), intravenöse Therapie (35,36,96). Dadurch wird die Weiterverbreitung (cross-infection, common source infection) der multiresistenten Hospitalkeime forciert.

SHOJ (136) und andere Autoren (36,72,147,151,155, 156) belegten in ihren Studien, daß auf Intensivpflegeeinheiten eine nosokomiale Infektion mit den dort vorherrschenden Stämmen mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 13 % und 20 %, auf allgemeinchirurgischen Abteilungen mit etwa 6 % - 9 % zu erwarten ist.

Andererseits wirkt sich der in den einzelnen klinischen Bereichen unterschiedlich praktizierte Anti-

biotikaeinsatz auf das Resistenzverhalten der "Hauskeime" aus: Je höher der Verbrauch von Chemotherapeutika, je häufiger der Einsatz unkritisch - weil ungezielt, unterdosiert oder prophylaktisch - gehandhabt wird, desto größer ist der Selektionsdruck auf die jeweils kursierenden Resistenzmerkmale und ihren dazugehörigen Mehrfachresistenzen (1,9,37,43,113,123, 162,163,167).

Die zusammengefaßten Resistenzwerte, wie sie in ähnlicher Weise auch von anderen Autoren (5,89,120) angegeben werden, beziehen sich auf das Keimartenspektrum, aus dem sich die Krankenhausinfektionen rekrutieren. Sie differenzieren jedoch nicht zwischen solchen Infektionen und bloßen Keimbesiedlungen, sondern umfassen beide. Ein Vergleich des Keimartenspektrums in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg mit dem der Erreger nosokomialer Infektionen bei überwiegend chirurgischen Patienten in Freiburg (36) läßt keine großen Häufigkeitsunterschiede erkennen (Tab. 18): sehr ähnliche Werte finden sich für Staphylokokken, E.coli und Klebsiella spec. Die Isolierungsraten für Proteus spec. und P.aeruginosa liegen in Würzburg etwas höher als diejenigen nosokomialer Infektionen mit diesen Keimarten in Freiburg; umgekehrt verhält es sich bei Enterokokken. Ein deutlicher Unterschied ergibt sich bei Patienten von chirurgischen Intensivstationen (Tab. 17). So fand DASCHNER (35) auf chirurgischen Intensivstationen zu je etwa 24 % P.aeruginosa, S.aureus und E.coli als Haupterreger von krankenhauserworbenen Infektionen. Im Keimspektrum der chirurgischen Intensivstationen, Würzburg, sind hingegen Staphylokokken und E.coli seltener vertreten, während

Klebsiellen und P.mirabilis wesentlich häufiger isoliert wurden als bei nosokomial infizierten Patienten in Freiburg.

> Der häufige Nachweis von P.mirabilis im Untersuchungsmaterial von Würzburger Patienten der Intensivstationen muß auf besondere epidemiologische Verhältnisse in der vorliegenden Untersuchungsperiode zurückzuführen sein (130).

Im Einzelfall ist nicht zu entscheiden, ob lokale epidemiologische Gegebenheiten oder speziestypische Virulenzeigenschaften für die unterschiedliche Keimzusammensetzung kolonisierender und Infektionen erzeugender Stämme verantwortlich sind. Daß letztere eventuell in Verbindung mit zunehmender Multiresistenz auch in Betracht gezogen werden müssen, kann aus Beobachtungen von KAUFFMANN (75) geschlossen werden: eine Kolonisierung ging bei G e n t a m i c i n - resistenten Klebsiellen in 33 %, bei Enterobacter-, Serratia, und Proteus-Stämmen in 30,0 % bzw. 22,2 % und 11,1 % mit symptomatischen Infektionen einher. Eine Besiedlung mit P.aeruginosa ist sogar nur in 9,4 % der Fälle von einer symptomatischen Infektion gefolgt. GREEN et al. (zitiert nach 109), fanden, daß G e n t a m i c i n - resistente P.aeruginosa-Stämme seltener Bakteriämien verursachen als G e n t a m i c i n - sensible. Auch die Grundkrankheit des Patienten dürfte auf das Krankheitspektrum nosokomialer Infektionen Einfluß nehmen: so treten nach P.aeruginosa-Besiedlungen bei Leukämien (109,128) oder bei leukopenischen Patienten (173) auffallend häufig Bakteriämien und lebensbedrohliche Infektionen auf.

Es erscheint deshalb eine sinnvolle Korrektur, die Krankenhausinfektionen-erzeugenden Erreger selber oder die prozentualen Werte für die Keimartenzusammensetzung bei nosokomialen Infektionen anstelle des Keimartenspektrums der Untersuchungsmaterialien für die Berechnung der zusammengesetzten Resistenzwahrscheinlichkeit zu Grunde zu legen. Im vorliegendem Material konnte diese Korrektur mangels Information nicht vorgenommen werden. Eine weitere Differenzierung der zusammengefaßten Resistenzwerte nach befallenen Organsystemen, wie z.B. Harnwege, obere Luftwege, wäre denkbar, wenn genügend große Zahlen zur Verfügung stehen.

Die Resistenzdaten der tatsächlichen Erreger nosokomialer Infektionen können von denen entsprechender Keimarten in Untersuchungsproben besonders abweichen, wenn diese organsystembezogene Differenzierung nicht vorgenommen wird; schätzungsweise 30 % - 50 % der Infektionen sind nicht exogenen, sondern endogenen Ursprungs, d.h. sie leiten sich aus der weniger multiresistenten Keimflora des Patienten ab (36). Darauf weisen auch die vergleichsweise niedrigeren Resistenzquoten von E.coli und P.mirabilis in Wundabstrichen, Blutkulturen und Punktaten hin (Abb. 4 und 7).

Für die epidemiologische Analyse ist es sinnvoll, wieder auf Einzeldaten, d.h. die Keimartenzusammensetzung und deren Resistenzquoten, zurückzugreifen. Wie aus Abb. 12 erkennbar ist, ändert sich die Keimartenzusammensetzung in Abhängigkeit vom medizinischen Bereich. Zum Teil ist dafür das unterschiedliche Keimspektrum in den ver-

schiedenen Untersuchungsmaterialien verantwortlich zu machen (Abb. 13): E.coli kommt nicht nur in Urinen, sondern auch in der Untersuchungsmaterial-Gruppe Punktate / Blutkulturen signifikant häufiger vor als in Wund- und Trachealabstrichen. Der vergleichsweise hohe Prozentsatz an Enterokokken in Urinen dürfte z. T. auf Kontamination zurückzuführen sein. P.aeruginosa wird am häufigsten aus Trachealabstrichen isoliert, während S.aureus bei Wundabstrichen an der Spitze steht. Serratia- und Enterobacter spec. werden auffallend häufig aus Blutkulturen / Punktaten gezüchtet. In der Urologischen Klinik wird E.coli wesentlich häufiger in Katheter- als in Mittelstrahlurinen nachgewiesen.

> Eine ähnliche, auf das Untersuchungsmaterial bezogene Keimartenverteilung wird auch von anderen Autoren (9,15,36,112) beschrieben.

Dieses Untersuchungsmaterial-typische Keimspektrum prägt die Keimartenzusammensetzung der verschiedenen klinischen Bereiche (Abb. 12b und c) wesentlich mit: die im Vergleich zu den übrigen Stationen der Chirurgischen Klinik hohen prozentualen Anteile von P.aeruginosa, P.mirabilis und Klebsiella spec. auf Intensivstationen (Abb. 12b) erklären sich überwiegend aus der Häufigkeit, mit der diese Keimarten aus Trachealabstrichen beatmeter Patienten isoliert werden (Abb. 13). Diese Untersuchungsmaterialien fallen auf nicht-intensivmedizinischen Stationen kaum an. Auf letzteren wiederum sind die Wundabstriche für den hohen Staphylokokken-Anteil in diesem Bereich verantwortlich.

P.aeruginosa, P.mirabilis und Klebsiella spec. dürfen als typische Vertreter der Naßkeime (60) angesehen werden, die unter den Umweltbedingungen, wie sie auf Intensivstationen herrschen: Respirator-, Kaltvernebler-therapie, Blasenkatheterismus sowie Intensivpflege, besonders häufig den Atem- und Harnwegstrakt kolonisieren bzw. infizieren.

Dagegen finden die Staphylokokken als Trockenkeime (60) günstigere Bedingungen auf den nicht-intensivmedizinischen, allgemein-chirurgischen Stationen vor, wo sie durch Vermittlung der dortigen bereichstypischen Pflegeformen sowie der entsprechenden medizinisch indizierten Eingriffe am Patienten bevorzugt die Haut bzw. Wunden besiedeln oder in das Blut gelangen.

In diesem Zusammenhang spielt auch die Speziesselektion durch Chemotherapeutika eine Rolle:

Die Autorengruppe SEELIGER, SCHRÖTER und KNOTHE (129) weist auf die Selektion der Klebsiella spec. durch A m p i c i l l i n in der Darmflora des Menschen hin.

SANDER (123) fand eine Durchseuchung von 20 % der Patienten eines Hospitals mit multiresistenten Klebsiellenstämmen unter dem erhöhten Einsatz von A m p i c i l l i n und C e p h a l o t i n.

PRICE (113) demonstrierte einen drastischen Rückgang von multiresistenten Klebsiellen-Stämmen als Erreger nosokomialer Infektionen in einer neurochirurgischen Intensivpflegestation, nachdem sämtliche Antibiotika abgesetzt

wurden. Den vorherigen explosionsartigen Anstieg führte der Autor auf den prophylaktischen Einsatz von Breitbandchemotherapeutika zurück.

AYLIFFE (9) stellte unter der Chemotherapie mit Tetracyclin und Cephalotin eine besonders hohe Kolonisationsrate von pathogenen Staphylokokken im Nasen-Rachenraum fest.

Den Cephalosporinen wird eine Begünstigung von P.aeruginosa nachgesagt (164).

E.coli ist in der Urologischen Klinik (Abb. 12a) - als typischer Vertreter der Harnwegsinfekterreger (60) - erwartungsgemäß in deutlicher Überzahl. Außerdem fällt auf, daß E.coli seltener aus Urinen stationärer als ambulanter Patienten isoliert wird (Abb. 12c).

Ob es bei einigen Keimarten eine echte Geschlechtsgebundenheit (Abb. 14,15) gibt, die nicht mit den vorgenannten Einflüssen erklärt werden kann, ist in dieser Studie nicht mit Sicherheit zu beantworten. So sind z.B. in der Urologischen Klinik 97 % der E.coli-haltigen Untersuchungsproben von Frauen, die zu etwa 75 % in der Ambulanz untersucht wurden, Katheterurine. Aus Katheterurinen wird E.coli häufiger als aus Mittelstrahlurinen isoliert (Abb. 13 b). Bei Männern hingegen sind 90 % der Proben Mittelstrahlurine. Auch sind vergleichsweise weniger Männer ambulante Patienten (etwa 65 %).

In der Literatur (9,71,140) werden unterschiedliche Affinitäten für einzelne Keimarten zu einem bestimmten Geschlecht beschrieben. Diese Prädilektionen dürften an der Ausprägung eines geschlechtstypischen Keimartenspektrums sicherlich mitbeteiligt sein.

Die Resistenzquoten der drei wichtigsten Enterobakteriazeen-Arten in den beiden Kliniken sind in den Tabellen 3 - 11 festgehalten. Eine Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs ist am deutlichsten bei E.coli ausgeprägt. Während in der Chirurgischen Klinik für Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Gentamicin höhere Resistenzquoten realisiert werden, zeichnet sich die Urologische Klinik durch vergleichsweise höhere Resistenzquoten bei Co-Trimoxazol, Nalidixinsäure und Nitrofurantoin aus (Abb. 3a) - ein Ergebnis, das wahrscheinlich z. T. den unterschiedlichen Einsatz dieser Präparate in den beiden Kliniken widerspiegelt. Beträchtliche Unterschiede der Resistenzhäufigkeit ergeben sich auch innerhalb der Chirurgischen Klinik und - in geringerem Maße - innerhalb der Urologischen Klinik; die vergleichsweise niedrigeren Resistenzquoten werden auf den nicht-intensivmedizinischen, allgemein-chirurgischen Stationen bzw. in der urologischen Ambulanz gefunden.

Bei P.mirabilis (Abb. 6) sind die auffallenden Resistenzunterschiede zwischen den beiden Kliniken auf besondere epidemiologische Verhältnisse auf den Intensivabteilungen im Untersuchungszeitraum zurückzuführen (130).

> Ein Beispiel epidemischer Verbreitung eines hochgradig multiresistenten P.mirabilis-Stammes auf einer chirurgischen Intensivstation findet sich bei YOSHIKAWA et al (171).

Die Resistenzquoten von P.mirabilis innerhalb der Urologischen Klinik unterscheiden sich nicht.

Nur wesentliche Resistenzdifferenzen zwischen den Kliniken und zugehörigen Abteilungen wurden bei Klebsiella-Stämmen beobachtet, die überwiegend auf den intensivmedizinischen Bereich zurückgehen (Abb. 9).

Beim Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmaterialien der Urologischen Klinik fällt auf, daß Katheterurine auffallend seltener resistente Stämme, insbesondere bei E.coli, enthalten als Mittelstrahlurine (Abb. 4b). Dieses Ergebnis könnte seine Erklärung darin finden, daß Mittelstrahlurine häufiger mit resistenten Keimen kontaminiert sind. Wenn man berücksichtigt, daß Mittelstrahlurine überwiegend von Männern (90 %), Katheterurine hingegen in der Regel (97 %) von Frauen stammten, wäre auch ein geschlechtsabhängiger Resistenzunterschied diskutierbar.

> Erfahrungsgemäß erfolgt bei der Frau - aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse - die Besiedelung der ableitenden Harnwege überwiegend durch völlig sensible oder geringgradig resistente E.coli-Stämme aus der eigenen Darmflora, während beim Mann die exogene Infektion mit entsprechend multiresistenten Hospitalkeimen im Rahmen des Blasenkatheterismus wahrscheinlicher ist (1,74,124,136,153,156).

In der Chirurgischen Klinik sind E.coli-Stämme aus Trachealabstrichen gegenüber einzelnen Antibiotika resistenter als solche aus anderen Untersuchungsmateri-

alien (Abb. 4a), während Entsprechendes für Klebsiellen (Abb. 10a) aus Urinen gilt. Bei P.mirabilis werden verglichen mit anderen Untersuchungsmaterialien sowohl in Trachealabstrichen als auch in Urinen häufiger resistente Stämme nachgewiesen (Abb. 7a).

Stämme aus Wundabstrichen und der zusammengefaßten Gruppe Blutkulturen / Punktate sind vergleichsweise weniger resistent. Dies gilt besonders für die zuletzt genannten Untersuchungsmaterialien, bei denen Keimisolierungen in der Regel mit nosokomialen Infektionen gleich zu setzen sind. Für solche Untersuchungsmaterialien ist charakteristisch, daß sie von Infektionsorten kommen, die einer exogenen Infektion weniger zugänglich sind. Es darf angenommen werden, daß bei diesen Infektionslokalisationen einem endogenen Infektionsmodus, d.h. einer Infektion durch die eigene, weniger resistente Schleimhautflora, eine größere Bedeutung zukommt.

Die Frage, ob den in den Tabellen 5, 8 und 11 verzeichneten Resistenzunterschieden eine geschlechtsspezifische Ursache zukommt, kann aus dem vorliegenden Material nicht entschieden werden.

Einen tieferen Einblick in die komplexe Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz vermittelt die Auswertung der in den verschiedenen klinischen Bereichen auftretenden Resistenzmuster. So halten MANNHEIM et al. (99) die periodische Analyse von Resistenzmerkmalskombinationen für besonders geeignet, Resistenzentwicklungen über längere Zeiträume hinweg zu verfolgen.

Die einzelnen Chemotherapeutika-Resistenzen sind keine von einander unabhängigen Eigenschaften, sondern sie treten häufig gekoppelt in Form von Mehrfachresistenzen auf. Je höher die Resistenzquoten für Chemotherapeutika steigen, umso stärker wird zwangsläufig diese Abhängigkeit der Resistenzmerkmale untereinander. Mit dieser Kopplung hängt zusammen, daß bestimmte Antibiotika, z.B. Ampicillin, andere,nicht mit ihnen verwandte, z.B. Tetracyclin oder Gentamicin selektionieren können (37,56,74, 75,116,130,154). Dies bedeutet, daß zwischen dem Verbrauch eines Antibiotikums in einem Bereich und den Resistenzquoten eines oder mehrerer anderer Präparate Beziehungen bestehen können, die nur durch Analyse der Mehrfachresistenz verständlich werden. Diese Beziehungen finden ihre Erklärung in der en bloque-Übertragung von Resistenzdeterminanten beim R-Faktoren-Austausch zwischen Bakterienstämmen (78,86,103,104,105,142,156, 166,167).

Die häufiger realisierten Resistenzmuster der wichtigsten Keimarten sind in den Tabellen 8,9,10,11 und 14 zusammengestellt. Es ist erkennbar, daß die Variationsbreite der Resistenzkombinationen bei S.aureus und P.aeruginosa im Vergleich zu der von Enterobakteriazeen-Keimarten eingeschränkt ist.

Die Anzahl der Stämme ohne Resistenzmerkmal wurde tabellarisch nicht festgehalten. Es sind dies 19,4 % der S.aureus-, 46,2 % der E.coli-, 0,0 % der P.mirabilis- und 5,3 % der Klebsiella-Stämme.

Bei S.aureus (Tab. 10) betreffen die häufigsten Resistenzen die Merkmale P e n i c i l l i n, T e t r a c y c l i n und die S u l f o n a m i d e. Nur 15,8 % der Stämme sind ≙ 5-fach-resistent. Die G e n t a m i c i n - Resistenz fehlt gänzlich; O x a c i l l i n - Resistenz wird nur bei 0,5 % der Stämme beobachtet. Hingegen kommt C o - T r i m o x a z o l - Resistenz in den Resistenzmustern multiresistenter Staphylokokken auffällig häufig vor.

Über einen Resistenz-Rückgang bei Staphylokokken wird von mehreren Autoren (61,119,172) berichtet.

Wegen der natürlichen Resistenz gegenüber den meisten Chemotherapeutika ist bei P.aeruginosa die Resistenzmustervielfalt noch weiter eingeschränkt (Tab. 11). Im wesentlichen sind es nur die Resistenzmerkmale S u l f o n a m i d e, C a r b e n i c i l l i n und G e n t a m i c i n, die variieren können.

Die Resistenzquoten für C a r b e n i c i l l i n (13,3 %) und G e n t a m i c i n (8,5 %) liegen in der von KNOTHE (80) angegebenen Größenordnung für mittlere Resistenzverhältnisse, wenn die P.aeruginosa-Stämme beider Kliniken zusammengenommen werden. Die Resistenzquoten von S.aureus und P.aeruginosa - aufgeschlüsselt nach Klinik und deren Abteilungen - sind in den Tab. 12 und 13 aufgeführt.

Die Resistenzmuster der 3 in Tab. 8 und 9 aufgeführten Enterobakteriazeen-Arten weisen eine größere Vielfalt auf.

Zur vergleichenden Analyse ihres Vorkommens in den verschiedenen klinischen Bereichen wurde eine abstrahierende Darstellung gewählt. Die Häufigkeit der zu Resistenzklassen zusammengefaßten Resistenzmuster unterscheidet sich Keimart-abhängig in den beiden Kliniken und ihren Kliniksbereichen (Abb. 19 - 21). Erwartungsgemäß werden multiresistente Stämme am häufigsten auf intensivmedizinischen Stationen und am seltensten bei ambulanten Patienten angetroffen:

Bei Klebsiellen weist die Häufigkeit multiresistenter Stämme in beiden Kliniken die geringste Abweichung auf (Abb. 21): weder innerhalb der Chirurgischen noch der Urologischen Klinik sind Unterschiede in der Besetzung der Resistenzklassen nachweisbar. Auch zwischen den beiden Kliniken erreicht der Verteilungsunterschied der multiresistenten Stämme das Signifikanzniveau ($p \leq 0{,}05$) nicht.

Während die Häufigkeit der n-fach-Resistenzen von P.mirabilis innerhalb der Urologischen Klinik nicht unterschiedlich ist (Abb. 20c), besteht eine ausgesprochene Verteilungsdifferenz zwischen Intensiv- und übrigen Stationen der Chirurgischen Klinik (Abb. 20b) und zwischen den beiden Kliniken (Abb. 20a).

Für E.coli ergeben sich deutliche Unterschiede der Resistenzklassenbesetzung sowohl zwischen den verglichenen Kliniken als auch den klinischen Bereichen (Abb. 19).

Betrachtet man nur die 2-4-fachresistenten Stämme der drei Keimarten (Abb. 25), so zeigen sich geringfügige

Häufigkeitsunterschiede (22 % - 29 %) ihrer Isolationsraten in den verschiedenen klinischen Bereichen (Ausnahme: Urologische Station: 36,0 %). Jedoch finden sich erhebliche Unterschiede bei multiresistenten Stämmen mit 5 und mehr Resistenzmerkmalen. Am häufigsten treten die ≥ 5-fachresistenten Stämme in den Intensivstationen auf (59,6 %); die Häufigkeit nimmt dann in der Reihenfolge: allgemein-chirurgische Stationen (33,7 %), stationärer Bereich der Urologischen Klinik (29,7 %) und urologische Ambulanz (22,2 %) ab.

In einer weiterführenden Studie(130) konnte gezeigt werden, daß die Isolierungshäufigkeit von 2 - 4 - fachresistenten Stämmen von nichthospitalisierten Patienten etwa gleich hoch (22 %) ist wie bei hospitalisierten. Dagegen sind die ≥ 5-fachresistenten Vertreter noch seltener (12 %) im außerklinischen Bereich zu finden.

Dies bedeutet, daß für die 2-4-fachresistenten Stämme keine ins Gewicht fallende Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs besteht. Für die multiresistenten Stämme mit 5 und mehr Resistenzmerkmalen zeigt sich eine starke Abhängigkeit.

Mit den Häufigkeitsverteilungen der Resistenzklassen (n-fach-Resistenzen) wird lediglich dem quantitativen Aspekt der Multiresistenz Rechnung getragen. Eine inhaltliche Aussage über die Merkmalszusammensetzung der Resistenzmuster ist dabei nicht gemacht worden. Zur Erfassung die-

ses qualitativen Aspektes der Multiresistenz wurde eine Abstraktion in Form der Resistenzklassen-abhängigen Resistenzkoeffizienten (Abb. 22,23) und der daraus sich ergebenden Resistenzprofile (Abb. 24) gewählt. Diese zu einer Kurve verbundenen Spezies-bezogenen Resistenzkoeffizienten geben an, wieviel Prozent der zu einer Resistenzklasse vereinigten Stämme das untersuchte Merkmal tragen, d.h. resistent sind.

Aus den genannten Abbildungen kann abgelesen werden, daß sich die Resistenzmerkmale in gesetzmäßig festgelegter Reihenfolge an den Resistenzmustern beteiligen. Die Resistenzkoeffizienten-Kurven der 3 Keimarten sind sehr ähnlich. Nach Unterschieden in den ersten Resistenzklassen, die die Spezies-typische Resistenz widerspiegeln, gleichen sich die Kurven immer mehr an. 5- und mehrfach resistente Stämme von E.coli, P.mirabilis und Klebsiella spec. tragen in der Regel Resistenzen gegenüber Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin und Sulfonamiden; dazu gesellt sich ab Resistenzklasse 6 das Merkmal Chloramphenicol als obligater Bestandteil der Resistenzmuster. Die Variabilität der Resistenzmuster 6- und mehrfach resistenter Stämme beruht im wesentlichen auf den 5 übrigen berücksichtigten Resistenzmerkmalen. Es sind dies besonders Gentamicin, Cephalotin und Co-Trimoxazol, die sich in zunehmendem Maße an den Resistenzmustern beteiligen. Während Gentamicin-Resistenz bei geringer-

gradig multiresistenten Stämmen kaum vorkommt, ist bei Cephalotin und Co-Trimoxazol die Abhängigkeit von der Multiresistenz nicht so ausgeprägt; denn diese Merkmale treten in geringerem Prozentsatz bereits bei 1-4-fach-resistenten Stämmen auf. Nalidixinsäure- und Nitrofurantoin - Resistenz ist zu etwa gleichen Teilen auf alle Resistenzklassen verteilt und verhält sich demnach fast unabhängig von der Multiresistenz. Dies bedeutet, daß die Resistenzwahrscheinlichkeit von z.B. 8-fach-resistenten Stämmen nur unwesentlich größer ist als die 1-fach-resistenter Stämme.

Auch anderen Autoren (62,65,83,84,85) fiel auf, daß die Resistenzmerkmale der Chemotherapeutika des Resistenzkoeffizienten-Kurventyps I (Abb. 22) in einer weitaus höheren Rate miteinander kombiniert auftreten als mit den Resistenzmerkmalen der Chemotherapeutika vom Kurventyp III und IV. SENEVIRATNE et al. (134) fanden einen besonders hohen Kopplungsgrad zwischen der Ampicillin- und Sulfonamid - Resistenz.

Nach den Beobachtungen verschiedener Autoren (86,105,156) setzen sich die Plasmide der 2-5-fachresistenten Stämme überwiegend aus Resistenzdeterminanten für die Chemotherapeutika des Resistenzkoeffizienten-Kurventyps I zusammen. SENEVIRATNE et al. (134) wiesen daraufhin, daß das Chloramphenicol - Resistenzmerkmal in der Regel erst bei mittelgradig multiresistenten Stämmen auftritt. Dies deckt sich mit dem verzögerten Anstieg der Resistenzkoeffizienten-Kurve Chloramphenicols (Abb.22).

Die Beteiligung der Gentamicin-Resistenz am Resistenzmuster erst ab der 7-fach-Resistenz wurde von zahlreichen Autoren (50,62,83,156) beschrieben. Andere Autoren (38,108,141,142,166) konnten die Resistenzdeterminanten für Gentamicin nur in R-Faktoren nachweisen, die zusätzlich mindestens 5 weitere Resistenzdeterminanten trugen. Die beobachtete Resistenzdeterminanten-Zusammensetzung dieser R-Faktoren deckt sich mit den Resistenzmustern, die bei entsprechend multiresistenten Stämmen beobachtet wurden (Tab. 9).

Die Plasmid-vermittelte Gentamicin-Resistenz dürfte eine größere klinische Bedeutung haben als die chromosomal-vermittelte Resistenz (50,62,83, 138,156).

Beim Vergleich der entsprechenden Resistenzkoeffizienten-Kurven beider Kliniken (Abb. 22, 23) können in einzelnen Resistenzklassen signifikante Unterschiede festgestellt werden, die jedoch den Verlauf dieser Kurven nicht wesentlich beeinflussen. In Tabelle 19 wurden diese Chemotherapeutikum-Unterschiede der 3 Keimarten zusammengestellt. Sie betreffen in der Urologischen Klinik vorwiegend die bei Harnwegsinfektionen eingesetzten Chemotherapeutika Nitrofurantoin, Co-Trimoxazol und Nalidixinsäure. In der Chirurgischen Klinik sind es die ß-Lactam-Antibiotika und Gentamicin sowie Tetracyclin und Chloramphenicol, die z.T. höhere Re-

sistenzkoeffizienten realisieren. Da die beiden zuletzt genannten Präparate, insbesondere C h l o r a m p h e n i c o l, in der Chirurgischen Klinik sicher nicht häufiger als in der Urologischen Klinik gebraucht werden, dürften die vergleichsweise höheren Werte darauf zurückzuführen sein, daß diese Resistenzmerkmale obligate Bestandteile höhergradig multiresistenter Resistenzmuster sind, die in der Chirurgischen Klinik selektioniert werden.

Es fällt auf, daß Unterschiede der Resistenzmusterzusammensetzung nicht nur bei E.coli und P.mirabilis, sondern im gleichen Ausmaß auch bei Klebsiellen gefunden werden, deren Stammpopulationen sich in Bezug auf den quantitativen Aspekt der Multiresistenz in beiden Kliniken nur gering unterscheiden.

Im Ganzen gesehen ist der Kurvenverlauf in der Chirurgischen und Urologischen Klinik jedoch so ähnlich, daß insbesondere bei multiresistenten Stämmen mit ≥ 5 Merkmalen in der Regel mit denselben oder ähnlichen Resistenzmustern gerechnet werden muß. Anders ausgedrückt, die Resistenzprofile der Resistenzklassen unterscheiden sich nur unwesentlich in diesen Kliniken, so daß eine Klinikbereichs - unabhängige Darstellung gerechtfertigt erscheint (Abb. 24).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Mehrfachresistenz-Situation sich treffender durch die Häufigkeit, mit der bestimmte Resistenzmuster in verschiedenen Kliniksbereichen vorkommen (Abb. 19 - 21), beschreiben

läßt als durch die Merkmalszusammensetzung der Resistenzmuster selber, da der quantitative Aspekt überwiegt. Daraus kann gefolgert werden, daß kleinraumepidemiologische Vorgänge, wie die Weitergabe von multiresistenten Stämmen von Patient zu Patient, den größten Anteil an der Zunahme der Multiresistenz haben müssen. Dabei kommt den Händen des Pflegepersonals und der behandelnden Ärzte als Überträger eine besondere Bedeutung zu (28,36,123,124).

Für die G e n t a m i c i n - Resistenz ist dies eindrucksvoll von RENNIE et al. (116) beschrieben worden.

Es ist demnach die Häufigkeit von Stamm-Kopien multiresistenter Stämme, die hauptsächlich für die Multiresistenzunterschiede verantwortlich ist. Dies erklärt z.T. auch, warum nur wenige Resistenzmuster, die bereichstypisch an den Antibiotika-Selektionsdruck angepaßt sind, den größten Teil der Stämme einer Resistenzklasse erfassen.

So werden z.B. ab der 4- bzw. 5-fach Resistenz nur noch 2 - 3 verschiedenartige Resistenzmuster realisiert, die mehr als 50 % der Stämme erfassen (Tab. 8 und 9). Im Vergleich dazu ließen sich bei nicht hospitalisierten Patienten (131) ≙ 50 % der Stämme erst durch eine höhere Anzahl (n ≙ 3) verschiedener Resistenzmuster einer Resistenzklasse erfassen. Dies bedeutet eine höhere Variabilität der Resistenzmuster im außerklinischen Bereich, da hier seltener Stammkopien multiresistenter Stämme zu erwarten sind.

Bei hochgradig multiresistenten Stämmen wird außerdem der Kombinationsspielraum der Resistenzmerkmale dadurch eingeschränkt, daß die meisten Chemotherapeutika-Resistenzen in einer vorgegebenen Reihenfolge auftreten (Abb. 24), so daß in den höheren Resistenzklassen nur noch wenige Resistenzmerkmale frei zur Verfügung stehen.

Zur Beschreibung einer Resistenzsituation werden gewöhnlich die Resistenzquoten der Chemotherapeutika angegeben. Die Höhe der Resistenzquote (RQ) steht in Beziehung zum Ausmaß der Multiresistenz. Formelmäßig läßt sich das folgendermaßen darstellen:

$$RQ = \sum_{i=1}^{i=n} (k \times A)_i$$

Eine Resistenzquote (RQ) setzt sich demnach aus der Summe der Resistenzanteile der einzelnen Resistenzklassen i, wobei i = n ist, zusammen. Unter einem Resistenzanteil wird das Produkt aus Resistenzkoeffizient (k) und der Anzahl der Stämme (A) einer betreffenden Resistenzklasse i in Prozent der Gesamtzahl der Stämme verstanden.

Da sich die Resistenzkoeffizienten - wie bereits festgestellt - im wesentlichen nicht ändern, bestimmt hauptsächlich der zuletzt genannte Faktor A die Höhe der Resistenzquoten. Dies wird besonders deutlich, wenn die Resistenzkoeffizienten den Wert 1 erreichen,

wie es ab Resistenzklasse 6 bei Präparaten des Resistenzkoeffizienten-Kurventyps I der Fall ist (Abb. 22). Diese Gruppe von Chemotherapeutika - Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Sulfonamide und Chloramphenicol - weisen besonders große Resistenzquoten-Unterschiede in verschiedenen klinischen Bereichen auf (Abb. 3, 6, 9). Da die Resistenzwahrscheinlichkeit für diese Präparate mit steigender Multiresistenz zunimmt, sind sie bei höhergradig multiresistenten Stämmen zwangsläufig am Resistenzmuster beteiligt. Bei Gentamicin ist hochgradige Multiresistenz nach Ausweis der Resistenzkoeffizienten-Kurve (Abb. 23) Voraussetzung für eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit. Cephalotin- und Co-Trimoxazol-Resistenz wird zwar in größerem Ausmaß erst bei multiresistenten Stämmen beobachtet; eine Selektionierung findet jedoch auch in den Resistenzklassen 1 - 5 statt (Abb. 23). Noch geringer ist der Zusammenhang zwischen Resistenzquote und Multiresistenz bei Nalidixinsäure und Nitrofurantoin, bei denen sich die Resistenzwahrscheinlichkeit über alle Resistenzklassen hinweg kaum ändert (Abb. 23).

Als Nebenaspekt kann festgehalten werden, daß sich Resistenzkoeffizienten-Kurven besser als Resistenzquoten zur Charakterisierung eines Chemotherapeutikums eignen, da erstere von der Art des medizinischen Bereichs relativ unabhängig sind. Dies konnte an einer Reihe kürzlich eingeführter Antibiotika demonstriert werden (91,131).

Der Antibiotika-Selektionsdruck ,der häufig auf eine mißbräuchliche Anwendung zurückzuführen ist (31,47,115), ist eine wesentliche Voraussetzung für die Zunahme der Antibiotika-Resistenz und insbesondere für die Anreicherung multiresistenter Stämme in bestimmten klinischen Bereichen (1,9,37,43,53,113,123,162,163,167). Deshalb wird von den verschiedenen Autoren eine restriktive Antibiotika-Einsatzstrategie empfohlen (1,5,11,16,18,32, 35,36,42,43,47,55,67,74,75,78,95,101,111,113,115,119,120, 123,129,136,144,173), die gleichzeitig auch auf eine Kostensenkung (30,32,46,47,114,115,145,167) und eine Verminderung von Therapieschäden bei Patienten (33,146) abzielt. Zur Beeinflussung der Resistenzsituation genügt es jedoch nicht, sich lediglich auf den verminderten Einsatz einiger Chemotherapeutika, deren Resistenzquoten gesenkt werden sollen, zu beschränken. Es muß vielmehr beachtet werden, daß mehrere Chemotherapeutika gleichzeitig an der Selektionierung eines Resistenzmerkmals beteiligt sein können, deren Einfluß bei einer Antibiotika-Einsatzstrategie berücksichtigt werden muß.

Aus den Resistenzkoeffizienten-Kurven ergibt sich, daß bei ≙ 5-fach-resistenten Stämmen die Merkmale A m p i c i l l i n, C a r b e n i c i l l i n, T e t r a c y c l i n, S u l f o n a m i d e und C h l o r a m p h e n i c o l regelmäßig im Resistenzmuster enthalten sind, da ihre Resistenzkoeffizienten ungefähr 1 betragen. Dies bedeutet, daß theoretisch jedes der genannten Chemotherapeutika solche multiresistenten Stämme selektionieren kann; anders ausgedrückt, die Präparate des Resistenzkoeffizienten-Kurventyps I können sich bei der Selektionierung dieser Resistenzmerkmale gegenseitig vertreten.

Ohne daß genaue Zahlen zur Verfügung stehen, muß für die Würzburger Kliniken angenommen werden, daß die Sulfonamide und Chloramphenicol - wenn überhaupt - nur noch selten eingesetzt werden. Die Selektionierung dieser Merkmale kann demnach nicht direkt erfolgt sein. Auch der Carbenicillin-Verbrauch wird im nicht-intensivmedizinischen Bereich quantitativ hinter dem von Tetracyclin und insbesondere Ampicillin zurückstehen. Ampicillin dürfte wahrscheinlich, wie auch für andere Kliniken beschrieben (5,25,77,106,113,136,157), am häufigsten verordnet worden sein und damit die Hauptbedeutung für die Selektionierung der Multiresistenz haben.

Eine Multiresistenz-fördernde Wirkung ist nicht nur für Ampicillin (5,79,113,123,156), sondern auch für Tetracyclin (9,37,79,156) beschrieben worden.

Bei Cephalotin und Co-Trimoxazol läßt die relativ gleichmäßig ansteigende Resistenzwahrscheinlichkeit über alle Resistenzklassen (Abb. 23) erwarten, daß der Multiresistenz-selektionierende Effekt hier geringer ausgeprägt ist. Die Zunahme der Resistenzhäufigkeit ist demnach auch ohne wesentlich vermehrtes Auftreten multiresistenter Stämme möglich.

Über den Zusammenhang zwischen Gentamicin-Resistenz und Gentamicin-Verbrauch in einem klinischen Bereich finden sich widersprüchliche Angaben (20,56,74,75,116,154). Gentamicin-Resistenz kommt überwiegend bei höhergradig multiresistenten Stämmen vor (19,20,50,62,83,121,123,144,156). Dem entspricht der späte Anstieg der Resistenzkoeffizienten-Kurve (Abb. 23), aus der zu entnehmen ist, daß nennenswerte Gentamicin-Resistenz erst bei ≥ 6-fach-resistenten Stämmen auftritt.

Offensichtlich muß zu dem Selektionsdruck durch vermehrten Aminoglykosid-Einsatz noch der Mehrfachresistenz-fördernde Selektionsdruck durch beispielsweise Ampicillin oder andere Antibiotika hinzutreten, um die Gentamicin-Resistenz erfolgreich zu etablieren oder zu stabilisieren (74,75,130). Die nach Einführung von Gentamicin verhältnismäßig spät beobachtete Resistenz-Zunahme gegenüber diesem Präparat erklärt sich möglicherweise daraus, daß der Multiresistenz-fördernde Selektionsdruck zunächst nicht ausgereicht hat.

Auch für die Methicillin-Resistenz bei Staphylokokken wurde ein Zusammenhang mit der Multiresistenz beobachtet (119,137).

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß es zur Senkung der Resistenzhäufigkeit einzelner Präparate nicht ausreicht, lediglich den Einsatz der betreffenden Präparate einzuschränken. Eine Empfehlung müßte vielmehr darauf hinauslaufen, den Antibiotika-Selektionsdruck, insbesondere den, der durch die Multiresistenz-fördernden Chemotherapeutika unterhalten wird, insgesamt zu reduzieren.

Auf diesem Weg müßte es sogar möglich sein, auch ohne Veränderung des Aminoglykosidverbrauchs einen günstigen Effekt auf die G e n t a m i c i n - Resistenzquote zu erzielen.

Bei C o - T r i m o x a z o l hingegen ist zu erwarten, daß die Resistenzhäufigkeit z.T. über einen restriktiven Einsatz dieses Präparates direkt angegangen werden kann. Dies läßt sich auch aus der im Vergleich zur Chirurgischen Klinik auffallenden Erhöhung der Resistenzkoeffizienten in der Urologischen Klinik ablesen (Abb. 23). Über eine erfolgreiche Reduzierung der C o - T r i m o x a z o l - Resistenzhäufigkeit durch verminderten Einsatz dieses Präparates in Verbindung mit hygienischen Maßnahmen berichtet FREITAG (55).

Bei der Diskussion einer sinnvollen Chemotherapie darf schließlich nicht vergessen werden, daß eine rational begründete Einsatzstrategie von Chemothera-

peutika nur den erwarteten Erfolg bringt, wenn sie auch mit geeigneten hygienischen Maßnahmen verknüpft wird, die einer Weiterverbreitung der nosokomialen Infektionserreger entgegenwirken.

Asepsis und Antisepsis bei den pflegerischen und therapeutischen Maßnahmen am Patienten dürfen daher im Vertrauen auf die (Noch-) Wirksamkeit der antibakteriellen Chemotherapeutika nicht vernachlässigt werden (58,132). Auf Intensivstationen wird von DASCHNER (35,36) der Hygiene die Priorität in der Infektionsprophylaxe vor der Chemotherapie eingeräumt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Untersuchungen galten der Frage, welche epidemiologischen Informationen über die Verbreitung nosokomialer Infektionen aus Antibiogrammen - regelmäßigen Bestandteilen bakteriologischer Befunde - gewonnen werden können.

Durch den V e r g l e i c h v o n E i n z e l - A n t i b i o g r a m m e n wurden drei verschiedene epidemische Episoden von S.marcescens-Infektionen bei insgesamt 49 Patienten mehrerer Kliniken verfolgt. Die gewonnenen epidemiologischen Erkenntnisse ließen sich

durch klassische Typisierungsverfahren (Bestimmung der Bacteriocinovaren der Serratia-Stämme) bestätigen. Schwieriger gestaltete sich das Aufspüren von Infektketten mittels Antibiogramm-Vergleich bei den häufiger im Kliniksbereich auftretenden Keimarten, wie E.coli, Klebsiellea spec., P.mirabilis, P.aeruginosa und S.aureus. Hier wurden lediglich bei 20 Patienten Keimübertragungen zwischen jeweils 2 oder 3 Betroffenen als wahrscheinlich erkannt, obwohl die auffällige Häufung bestimmter Resistenzmuster in einzelnen Kliniksbereichen, wie den Intensivstationen, den Gedanken an häufigere Keimübertragungen zwischen Patienten nahelegte.

Antibiogramme können nach den vorliegenden Ergebnissen mit Einschränkungen für epidemiologische Analysen im Sinne einer Vorauswahl von Stämmen benutzt werden, die zur Bestätigung der angenommenen Identität mittels klassischer Typisierungsverfahren nachuntersucht werden sollten. Dabei sollten folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden: 1. Die Annahme einer Identität von Stämmen mit gleichem Antibiogramm setzt voraus, daß ein epidemiologischer Zusammenhang möglich oder besser wahrscheinlich ist. 2. Ein Resistenzmuster ist umso aussagekräftiger zur Charakterisierung von Stämmen, je mehr voneinander unabhängige Einzelmerkmale geprüft werden und je mehr von der natürlichen Resistenz der untersuchten Keimart abweichende Resistenzmerkmale nachweisbar sind. 3. In Bezug auf die Spezies-Diagnose geben selten im Untersuchungsmaterial vorkommende Keimarten dem Merkmalswert des Antibiogramms größeres Gewicht als häufig vorkommende.

Die statistische Auswertung von 1902 Antibiogrammen aus zwei ausgewählten Beobachtungsperioden im Zeitraum von 1975 - 1977 in der Urologischen und Chirurgischen Klinik sowie dem Anaesthesiologischen Institut erfaßte das Keimspektrum sowie die Resistenzquoten gegenüber 10 Chemotherapeutika. Diese Daten wurden unter Berücksichtigung der Herkunft der Stämme (Kliniksbereich, Art des Untersuchungsmaterials, Geschlecht des Patienten) analysiert.

Die ausgeprägtesten Unterschiede zwischen den nur durch ihre natürliche Resistenz gekennzeichneten Wildstämmen und multiresistenten Isolaten derselben Keimart wurden bei den Enterobakteriazeen beobachtet. Bei E.coli zeigten sich besonders deutliche Unterschiede für eine Vielzahl von Antibiotika im Hinblick auf die verschiedenen Kliniken (Chirurgische und Urologische Klinik) und Kliniksbereiche (Intensivstationen, allgemein-chirurgische und urologische Stationen, urologische Ambulanz). Die höchsten Resistenzquoten fanden sich bei intensivmedizinischen, die niedrigsten bei ambulant behandelten Patienten. Die Resistenzquoten von P.mirabilis zeigten eine geringere Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs: Lediglich die Resistenzquoten der Intensivstationen unterscheiden sich deutlich von den übrigen Stationen der Chirurgischen Klinik. Am wenigsten wurden die Resistenzquoten der Klebsiellen durch den Kliniksbereich beeinflußt.

Resistenzquoten-Unterschiede sind auch bei den Untersuchungsmaterialien und in geringerem Maße auch zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu beobachten.

Unter Berücksichtigung des bei nosokomialen Infektionen in der Regel gefundenen Keimspektrums und der zugehörigen Resistenzquoten wurden für jedes Chemotherapeutikum kliniksbereichstypische Resistenzwerte errechnet, die besagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei empirischer Therapie in einem bestimmten Kliniksbereich Resistenz zu erwarten ist. Die Resistenzwahrscheinlichkeit ist am höchsten bei A m p i c i l l i n und T e t r a - c y c l i n und am geringsten bei G e n t a m i c i n. Zwischen den Kliniksbereichen bestehen für fast alle Chemotherapeutika signifikante Unterschiede.

Zur Analyse der Multiresistenz wurden stellvertretend für Enterobakteriazeen wieder die drei vorgenannten Keimarten herangezogen. Stämme mit $\geq$ 5 Resistenzmerkmalen kamen am häufigsten im intensivmedizinischen Bereich, wo sie etwa 59 % ausmachen, vor und wurden am seltensten in der urologischen Ambulanz angetroffen.

Im Hinblick auf die Merkmalszusammensetzung der Resistenzmuster wurde die Häufigkeit, mit der ein Resistenzmerkmal bei n-fach-resistenten Stämmen einer Keimart vorkommt, in Form eines Resistenzkoeffizienten von 0 bis 1 angegeben. Je nach der Abhängigkeit eines Präparates von der Multiresistenz steigen die Resistenzkoeffizienten mit Zunahme der Resistenzmerkmale mehr oder weniger an. Nach dem Grad der Abhängigkeit von der Multiresistenz lassen sich die geprüften Chemotherapeutika in 4 Gruppen zusammenfassen. Daraus ergibt sich eine gesetzmäßige Reihenfolge, mit der sich die Resistenzmerkmale an den Resistenzmustern beteiligen: 5 bis 6-fach-resistente Stämme besitzen regel-

mäßig die Resistenzmerkmale Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin, Sulfonamide und Chloramphenicol; Erst ab 6-fach-resistenten Resistenzmustern gesellt sich Gentamicin-Resistenz hinzu. Co-Trimoxazol- und Cephalotin-Resistenz kommt mit deutlicherem Anstieg bei ≥ 8-fach-resistenten Stämmen in allen Resistenzmustern vor; Fast völlig unabhängig verhalten sich Nitrofurantoin und Nalidixinsäure von der Multiresistenz.

Die gesetzmäßige Reihenfolge, mit der Resistenzmerkmale an den Resistenzmustern beteiligt sind, macht verständlich, warum Ampicillin, Carbenicillin und Tetracyclin ausgesprochen Multiresistenz-selektionierend wirken. Weiter wird erkennbar, daß Gentamicin-Resistenz erst bei multiresistenten Stämmen auftritt, woraus gefolgert werden kann, daß eine Resistenzzunahme gegenüber diesem Präparat an den vermehrten Einsatz Multiresistenz-fördernder Antibiotika gebunden sein wird. Eine restriktive Einsatzstrategie für Chemotherapeutika muß im Hinblick auf die angestrebte Verbesserung der Resistenzsituation diesen Zusammenhängen Rechnung tragen.

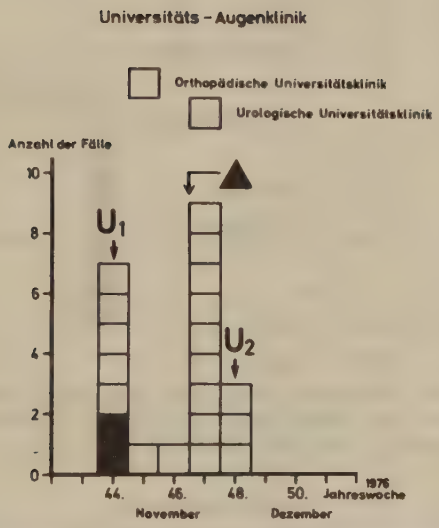


Abb. 1: Epidemisches Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation I der Tabelle 2) auf einer operativen Station der Universitäts - Augenklinik.

■ – Index - Fälle, die die erste systematische Untersuchung veranlaßten.

U_1, U_2 – systematische Untersuchungen.

▲ – Serratia - Isolierung aus einem Nebacetin - Augentropfen - Fläschchen, das erstmalig zu Beginn der 47. Woche (↓) auf der Station eingesetzt wurde.

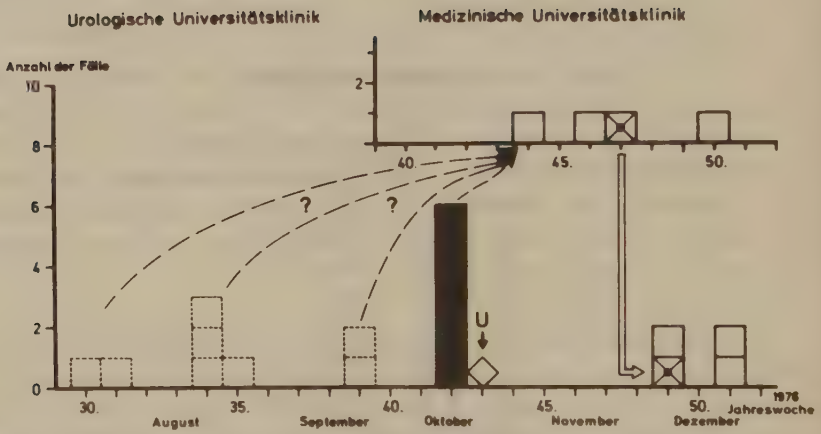


Abb. 2: Gehäuftes Auftreten von Serratia marcescens (Stammpopulation II der Tabelle 2) bei überwiegend stationären Patienten der Urologischen und Medizinischen Universitätsklinik.

■ Index-Fälle, die zu einer retrospektiven Zusammenstellung der Serratia-Befunde und zu einer systematischen Untersuchung (U) auf der betroffenen Station führten

⬚ Retrospektiv zusammengestellte Fälle.

⊠ Serratia-Befunde bei einem Patienten, der von der Medizinischen Klinik in die Urologische Klinik verlegt wurde.

◇ Serratia-Isolierung in der Herrentoilette (Pissoir)

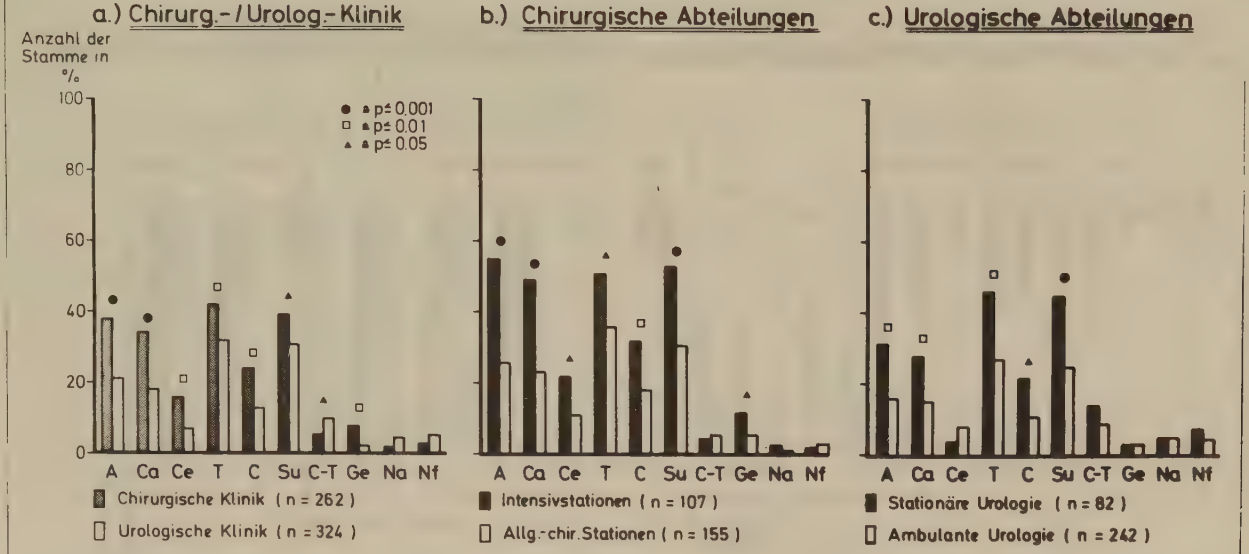


Abb. 3 : Resistenzquoten von E.coli in zwei Universitätskliniken* (a) und ihren Abteilungen (b,c).

A: Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su : Sulfonamide , C-T: Co - Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na : Nalidixinsäure , Nf : Nitrofurantoin .

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

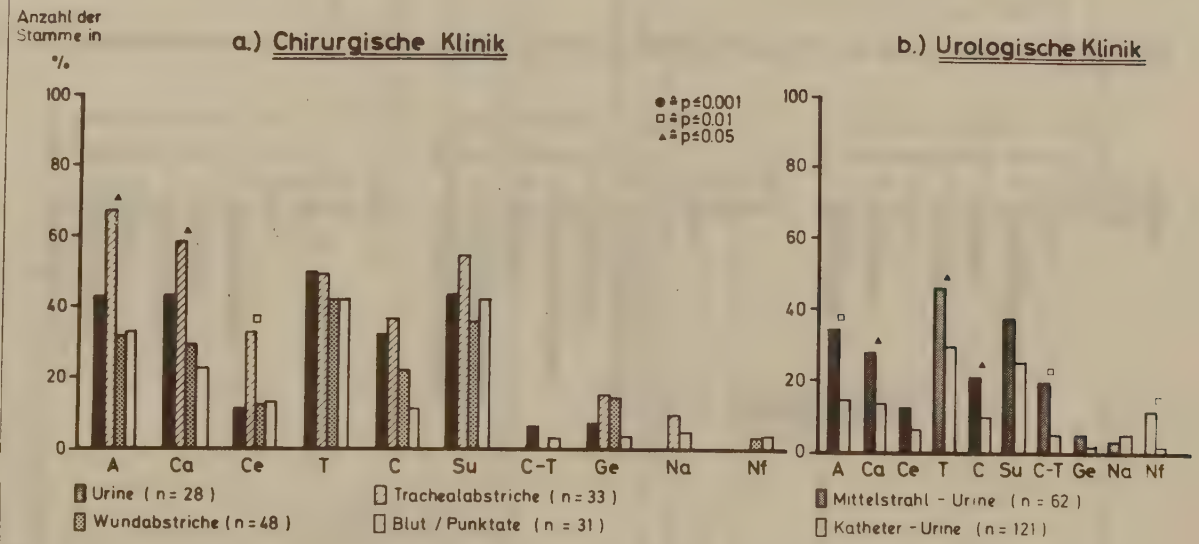


Abb. 4 : Resistenzquoten von E. coli in zwei Universitätskliniken* (a,b) in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

A: Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su: Sulfonamide , C-T: Co-Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na: Nalidixinsäure , Nf: Nitrofurantoin

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

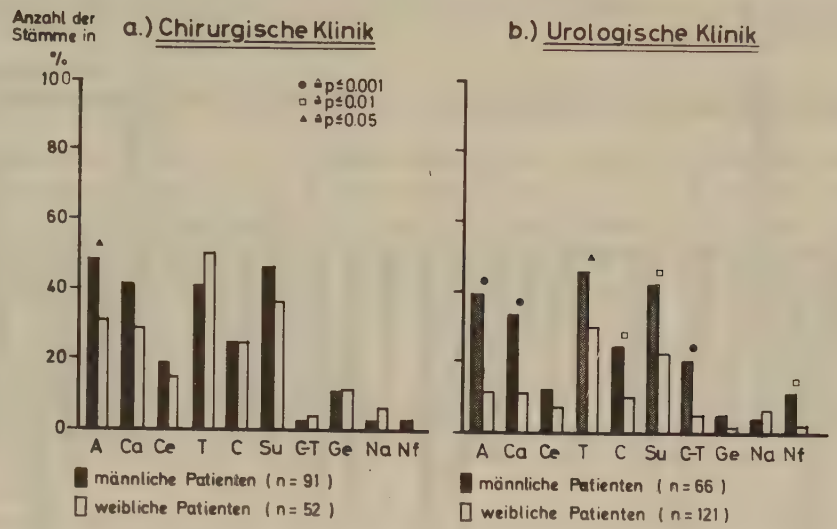


Abb. 5 : **Resistenzquoten von E. coli bei männlichen und weiblichen Patienten der Chirurgischen*(a) und der Urologischen (b) Klinik**

A : Ampicillin , Ca : Carbenicillin , Ce : Cephalotin , T : Tetracyclin , C : Chloramphenicol , Su : Sulfonamide , C-T : Co - Trimoxazol , Ge : Gentamicin , Na : Nalidixinsäure , Nf : Nitrofurantoin .

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

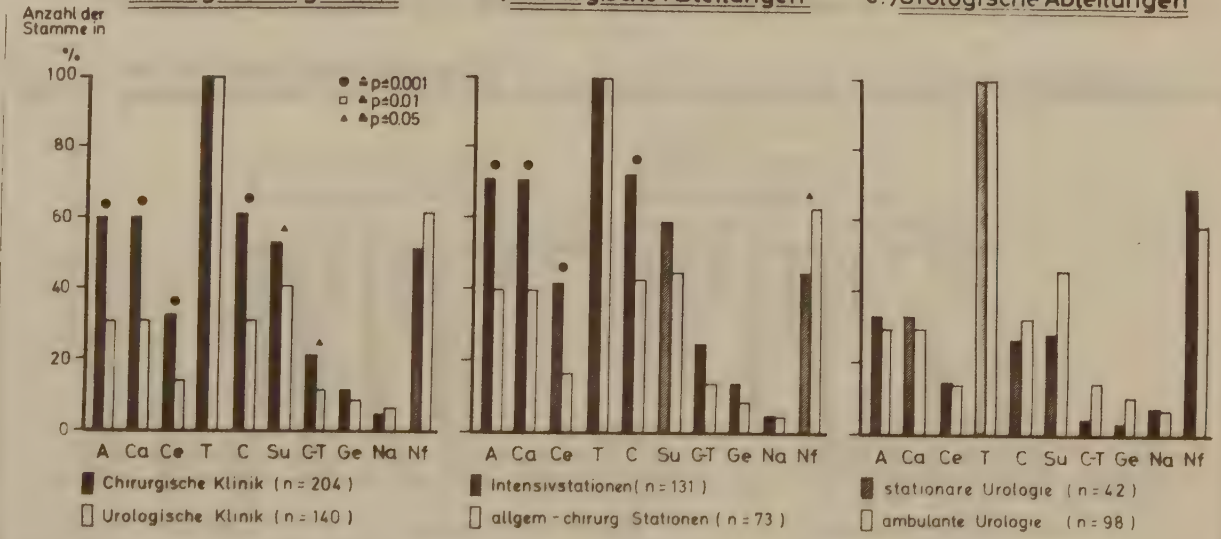


Abb. 6 : Resistenzquoten von P. mirabilis in zwei Universitätskliniken* (a) und ihren Abteilungen (b,c).

A: Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su: Sulfonamide , C-T: Co-Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na: Nalidixinsäure , Nf: Nitrofurantoin

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen

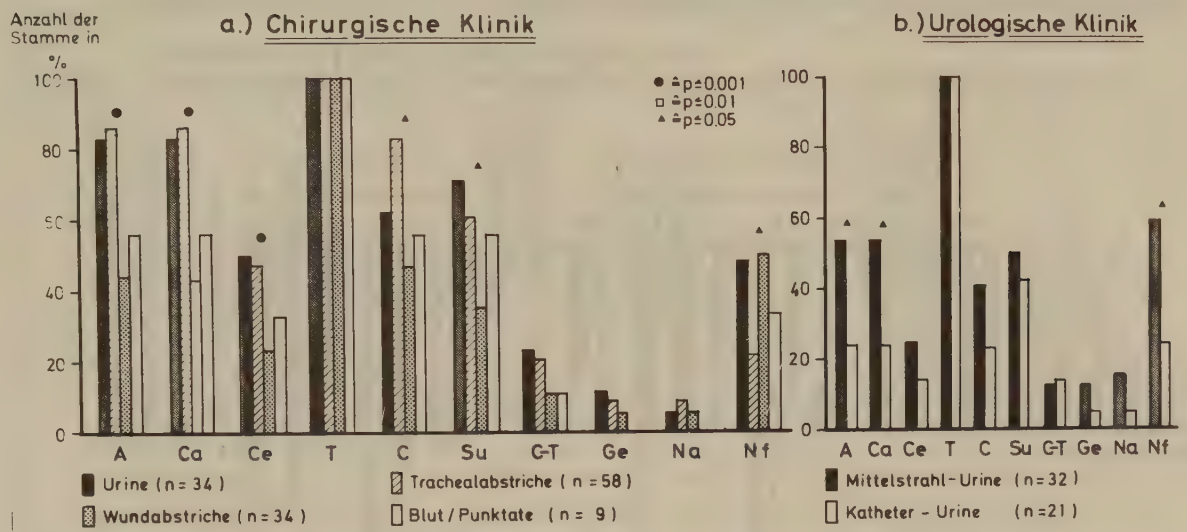


Abb. 7 : Resistenzquoten von P. mirabilis in zwei Universitätskliniken* (a,b) in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

A. Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su: Sulfonamide, C-T: Co-Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na: Nalidixinsäure , Nf: Nitrofurantoin.

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

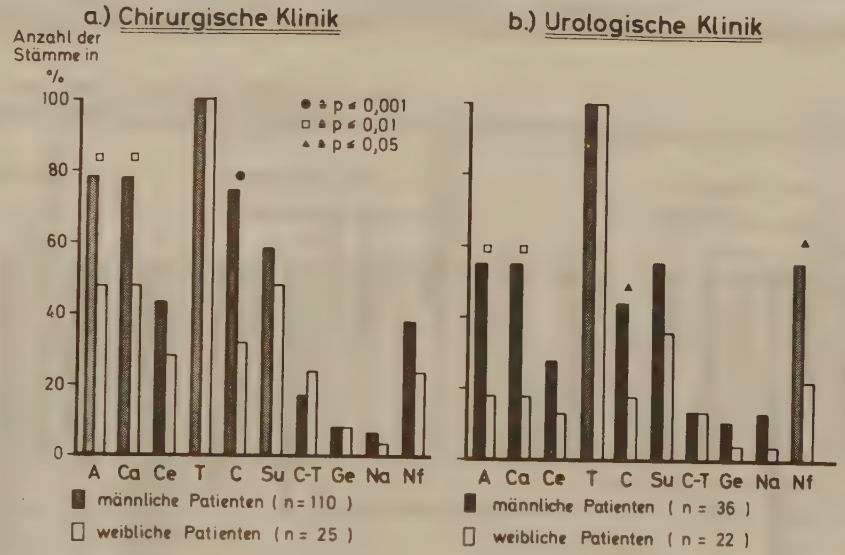


Abb. 8 : Resistenzquoten von P. mirabilis bei männlichen und weiblichen Patienten der Chirurgischen* (a) und Urologischen (b) Klinik.

A: Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su: Sulfonamide
C-T: Co - Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na: Nalidixinsäure , Nf: Nitrofurantoin

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

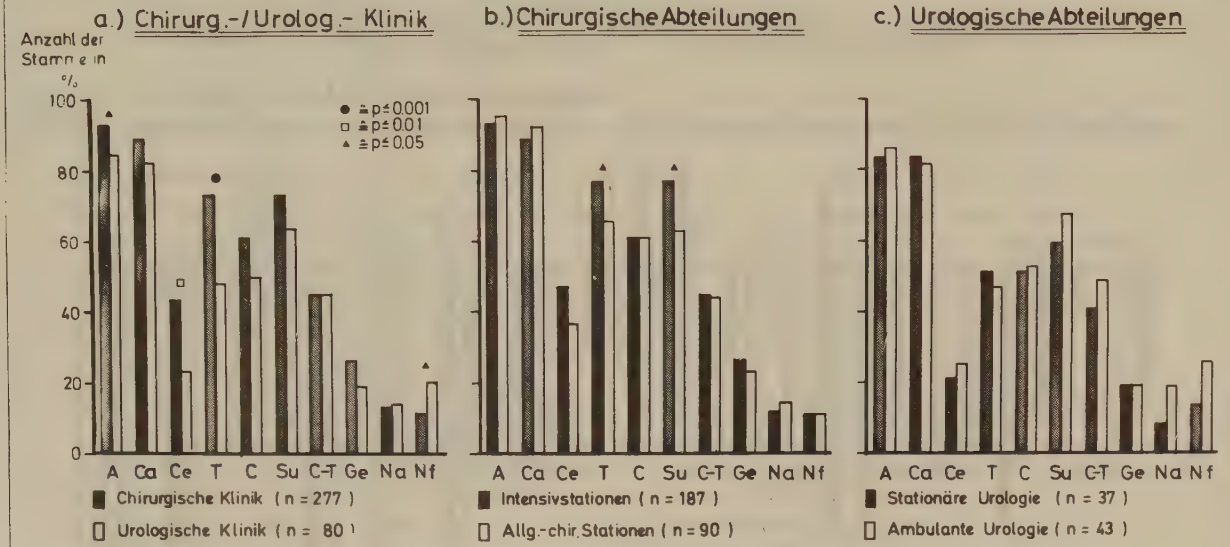


Abb. 9: Resistenzquoten von *Klebsiella spec.* in zwei Universitätskliniken*(a) und ihren Abteilungen (b,c).

A: Ampicillin , Ca: Carbenicillin , Ce: Cephalotin , T: Tetracyclin , C: Chloramphenicol , Su: Sulfonamide , C-T: Co-Trimoxazol , Ge: Gentamicin , Na: Nalidixinsäure , Nf: Nitrofurantoin.

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

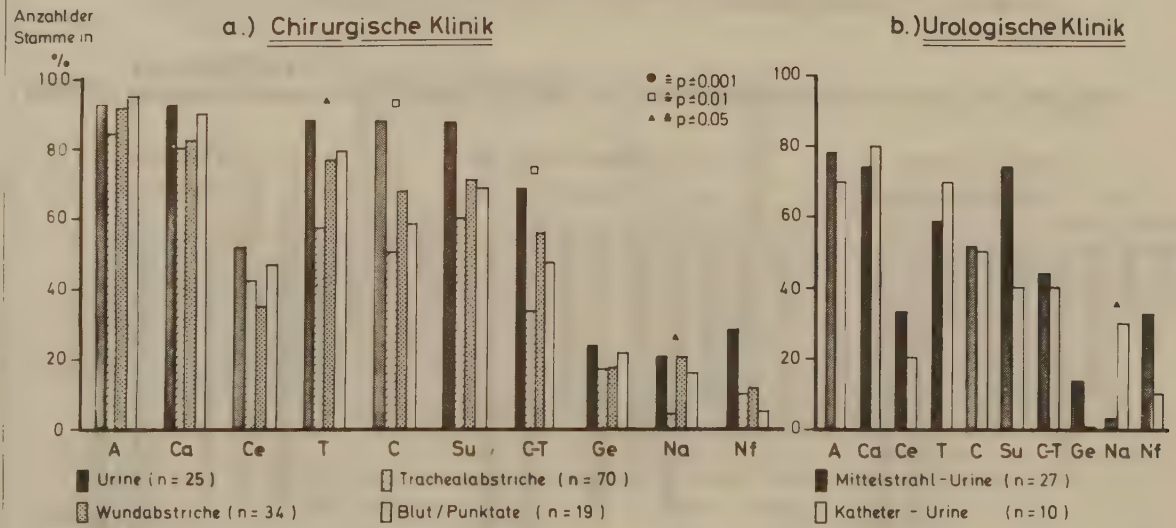


Abb. 10: Resistenzquoten von Klebsiella spec. in zwei Universitätskliniken* (a,b) in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

A: Ampicillin, Ca: Carbenicillin, Ce: Cephalotin, T: Tetracyclin, C: Chloramphenicol, Su: Sulfonamide, C-T: Co-Trimoxazol, Ge: Gentamicin, Na: Nalidixinsäure, Nf: Nitrofurantoin.

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen

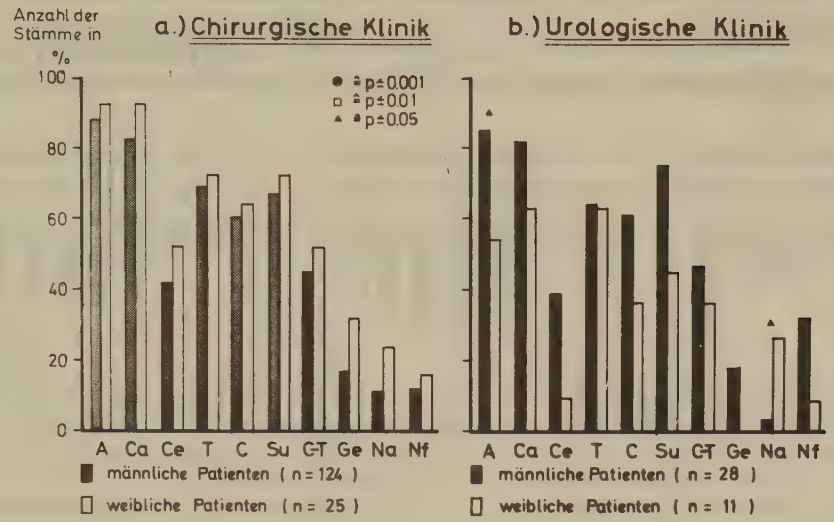


Abb. 11 : Resistenzquoten von Klebsiella spec. bei männlichen und weiblichen Patienten der Chirurgischen* (a) und Urologischen (b) Klinik.

A. Ampicillin , Ca : Carbenicillin , Ce : Cephalotin , T : Tetracyclin , C : Chloramphenicol , Su : Sulfonamide, C-T : Co - Trimoxazol , Ge : Gentamicin , Na : Nalidixinsäure , Nf : Nitrofurantoin.

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen.

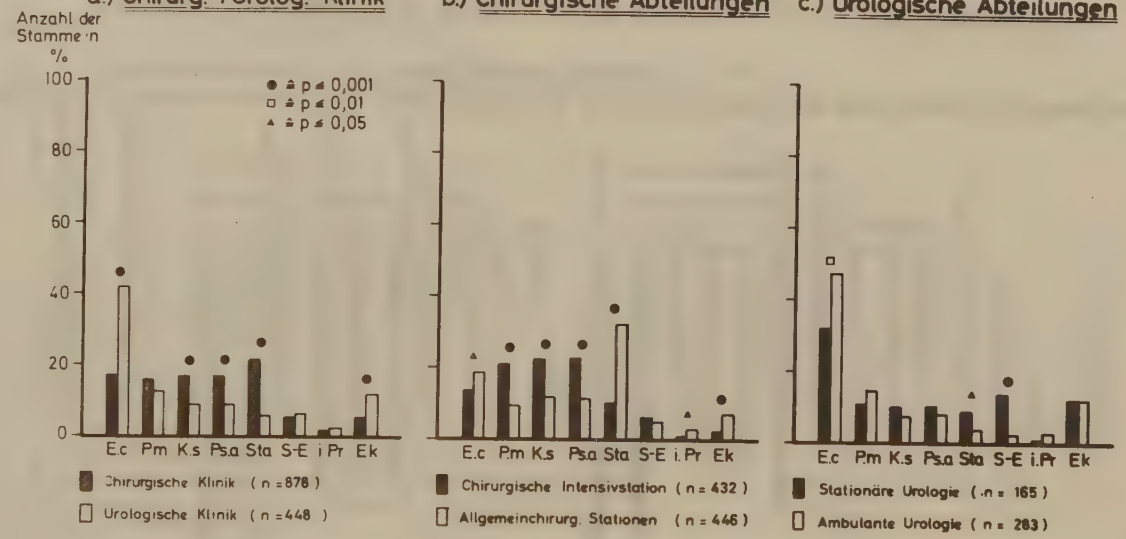


Abb. 12 : Häufigkeitsverteilungen der Keimarten in den beiden Universitätskliniken* (a) und ihren Abteilungen (b,c).

E.c: Escherichia coli , K.s.: Klebsiella spec , Sta.: Staphylokokken**, i.Pr.: indolpos. Proteusarten ,
P.m: Proteus mirabilis , Ps.a: Pseudomonas aeruginosa , S-E: Serratia-Enterobacter , Ek.: Enterokokken

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen. ** Pathogenitäts-Test positive.

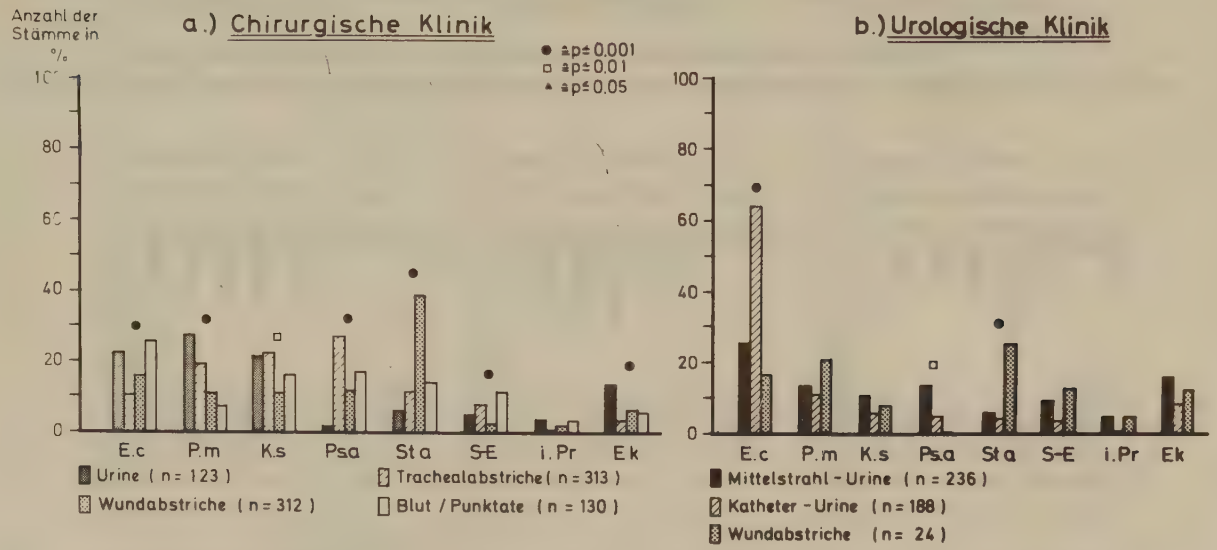


Abb. 13 : Häufigkeitsverteilungen der Keimarten in der Chirurgischen*(a) und Urologischen (b) Universitätsklinik in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

Ec: Escherichia coli , K.s.: Klebsiella spec. , Sta.: Staphylokokken**, i.Pr: indolpos. Proteusarten ,
Pm: Proteus mirabilis , Ps.a: Pseudomonas aeruginosa , S-E Serratia-Enterobacter , Ek.: Enterokokken.

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen. ** Pathogenitäts-Test positive.

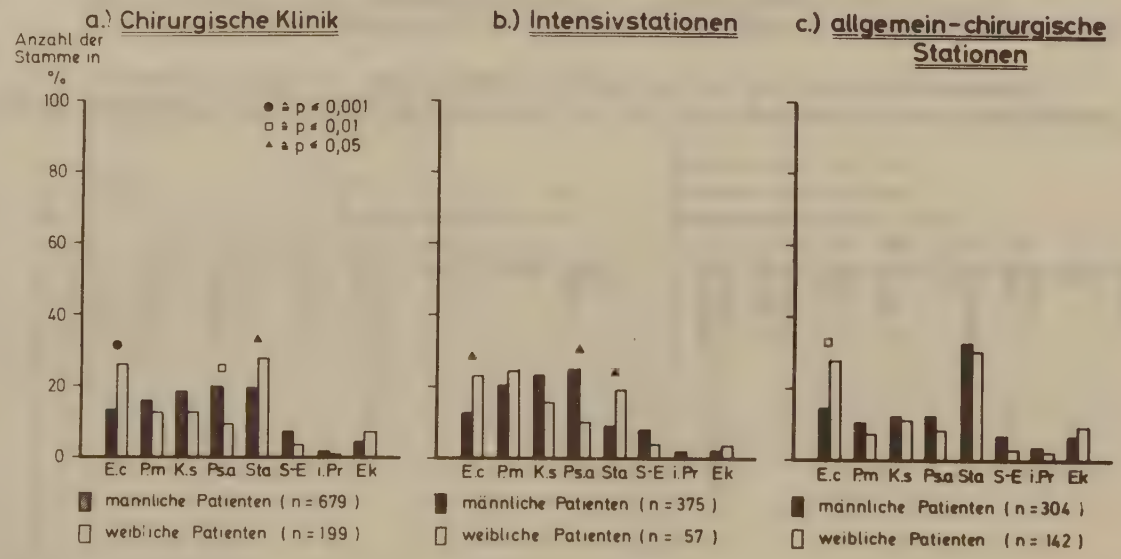


Abb. 14 : Häufigkeitsverteilungen der Keimarten in der Chirurgischen Universitätsklinik*(a) und ihren Abteilungen (b,c) bei männlichen und weiblichen Patienten.

E.c Escherichia coli , K.s Klebsiella spec , Sta Staphylokokken**, i.Pr. indolpos. Proteusarten , Pm Proteus mirabilis , Ps.a Pseudomonas aeruginosa , S-E Serratia-Enterobacter , Ek. Enterokokken

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit gesehen. ** Pathogenitäts-Test positive.

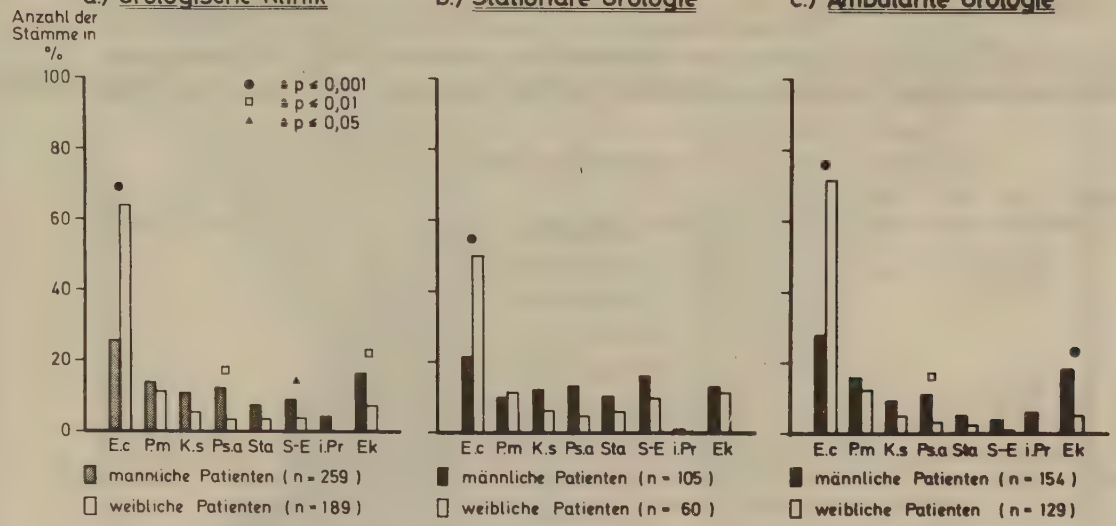


Abb. 15 : Häufigkeitsverteilungen der Keimarten in der Urologischen Universitätsklinik (a) und ihren Abteilungen (b,c) bei männlichen und weiblichen Patienten.

E.c : Escherichia coli ; K.s. : Klebsiella spec. ; Sta. : Staphylokokken*; i.Pr. : indolpos. Proteusarten ;
P.m: Proteus mirabilis ; Ps.a : Pseudomonas aeruginosa ; S-E : Serratia-Enterobacter ; Ek. : Enterokokken

* Pathogenitäts-Test positive.

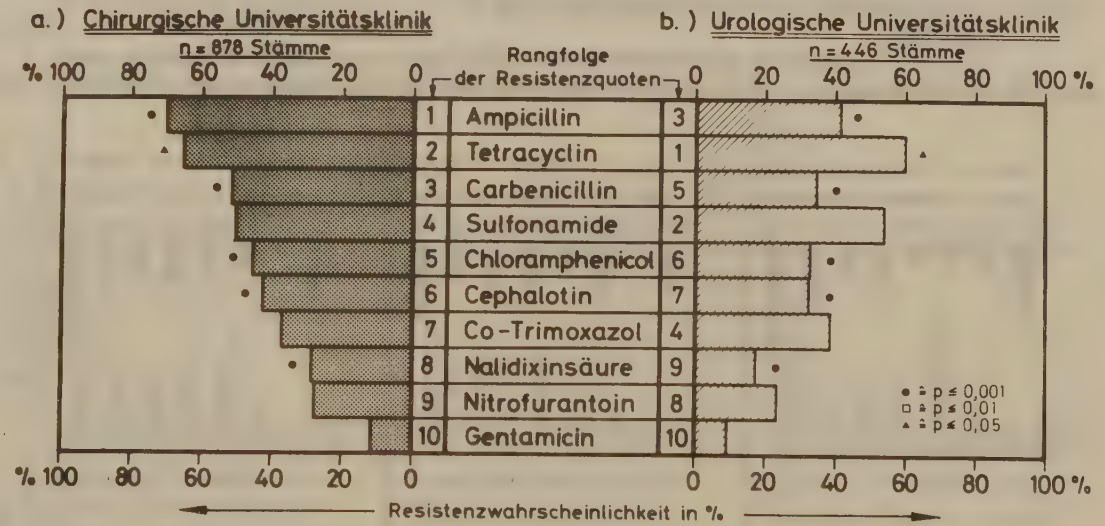


Abb. 16: Resistenz-Wahrscheinlichkeiten* des bei Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen) vorkommenden Keimartenspektrums gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika in der Chirurgischen** (a) und Urologischen (b) Universitätsklinik.

* nähere Erklärungen siehe Text.
** Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen

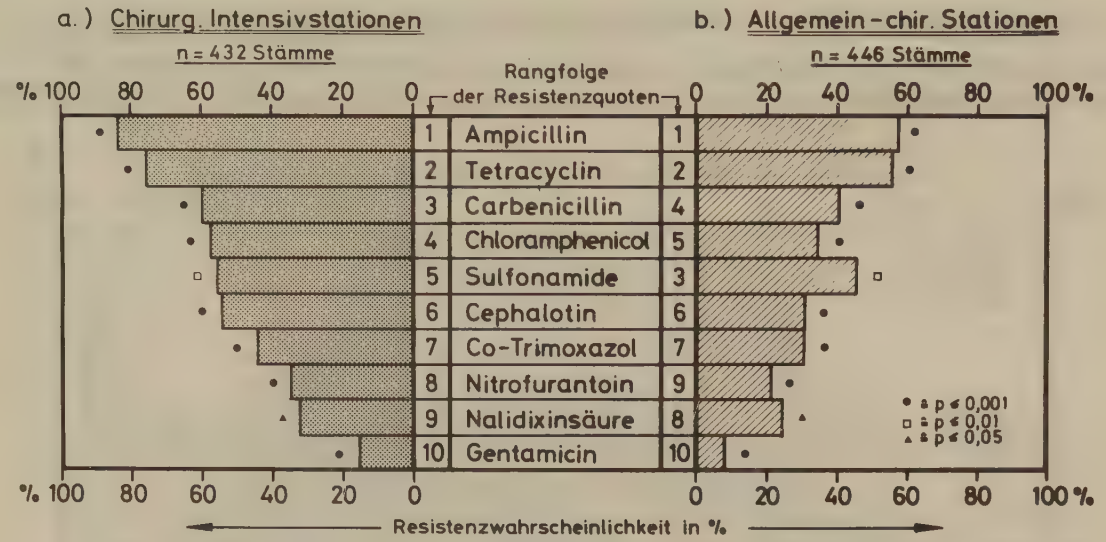


Abb. 17: Resistenz-Wahrscheinlichkeiten* des bei Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen) vorkommenden Keimartenspektrums gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika in den Chirurgischen Abteilungen (a,b).

* nähere Erklärungen siehe Text.

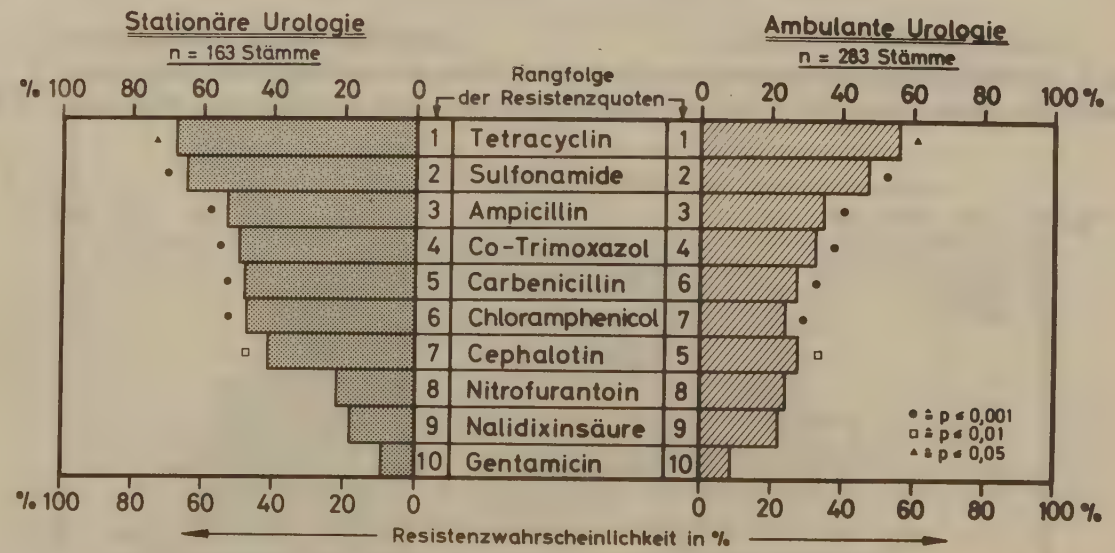


Abb. 18: Resistenz-Wahrscheinlichkeiten*des bei Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen) vorkommenden Keimartenspektrums gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika in den urologischen Abteilungen (a, b).

* nähere Erklärungen siehe Text.

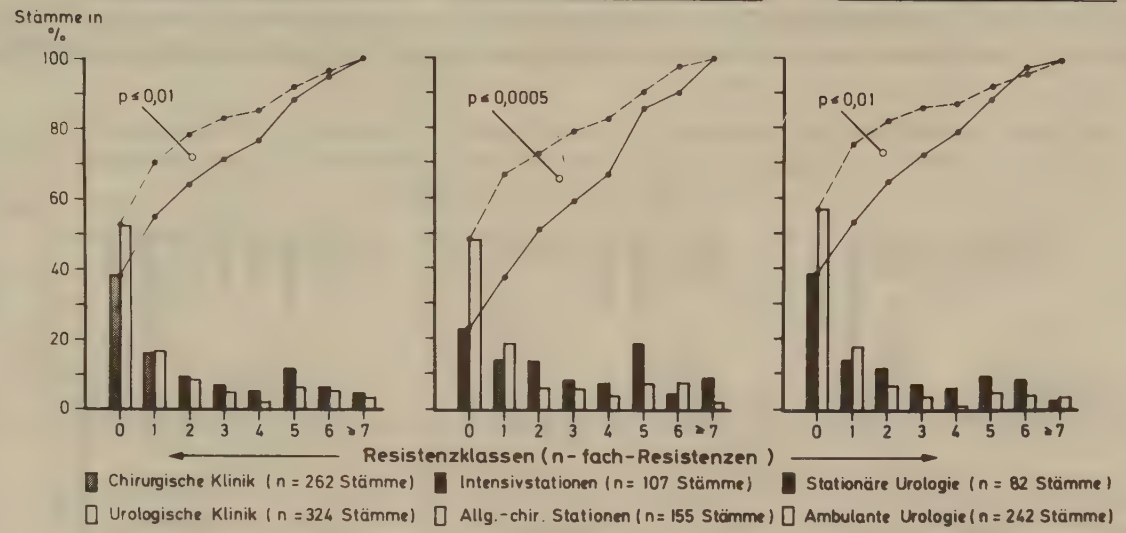


Abb. 19: Häufigkeitsverteilungen und Summenhäufigkeitskurven der in Resistenzklassen zusammengefaßten Resistenzmuster (=n-fach-Resistenzen) von Escherichia coli in zwei Universitätskliniken* (a) und deren Abteilungen (b,c).

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

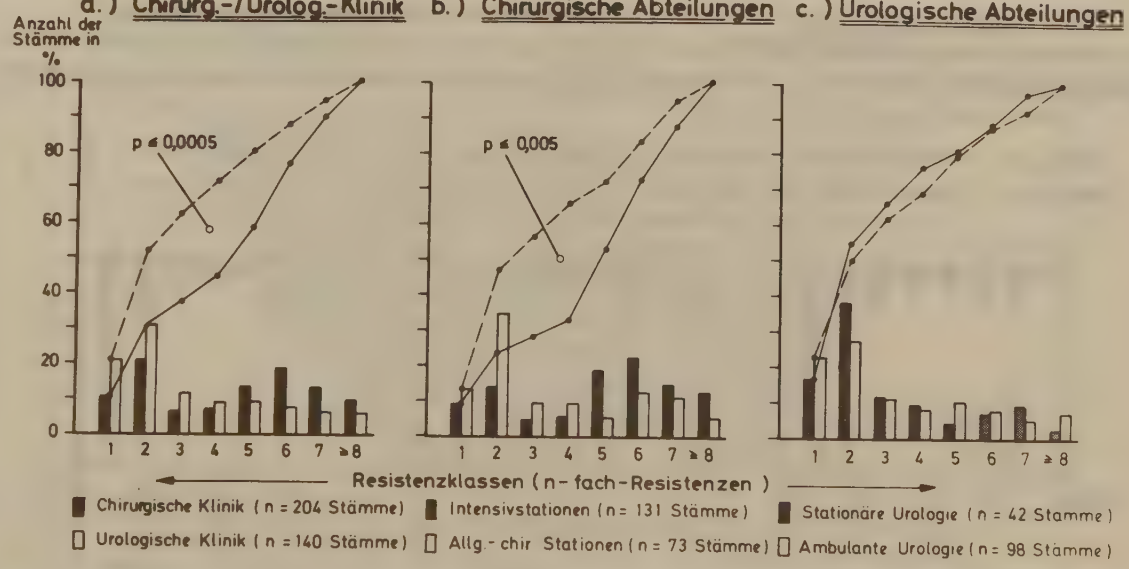


Abb. 20: Häufigkeitsverteilungen und Summenhäufigkeitskurven der in Resistenzklassen zusammengefaßten Resistenzmuster (=n-fach-Resistenzen) von Proteus mirabilis in zwei Universitätskliniken* (a) und deren Abteilungen (b,c).

*Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

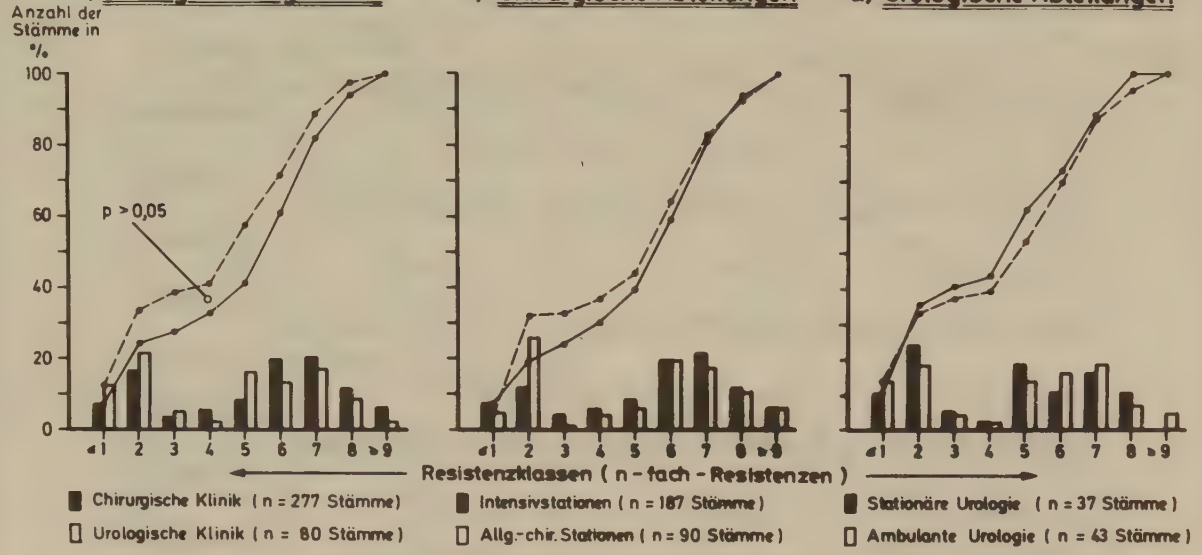


Abb. 21: Häufigkeitsverteilungen und Summenhäufigkeitskurven der in Resistenzklassen zusammengefaßten Resistenzmuster (= n-fach-Resistenzen) von Klebsiella spec. in zwei Universitätskliniken* (a) und deren Abteilungen (b,c).

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

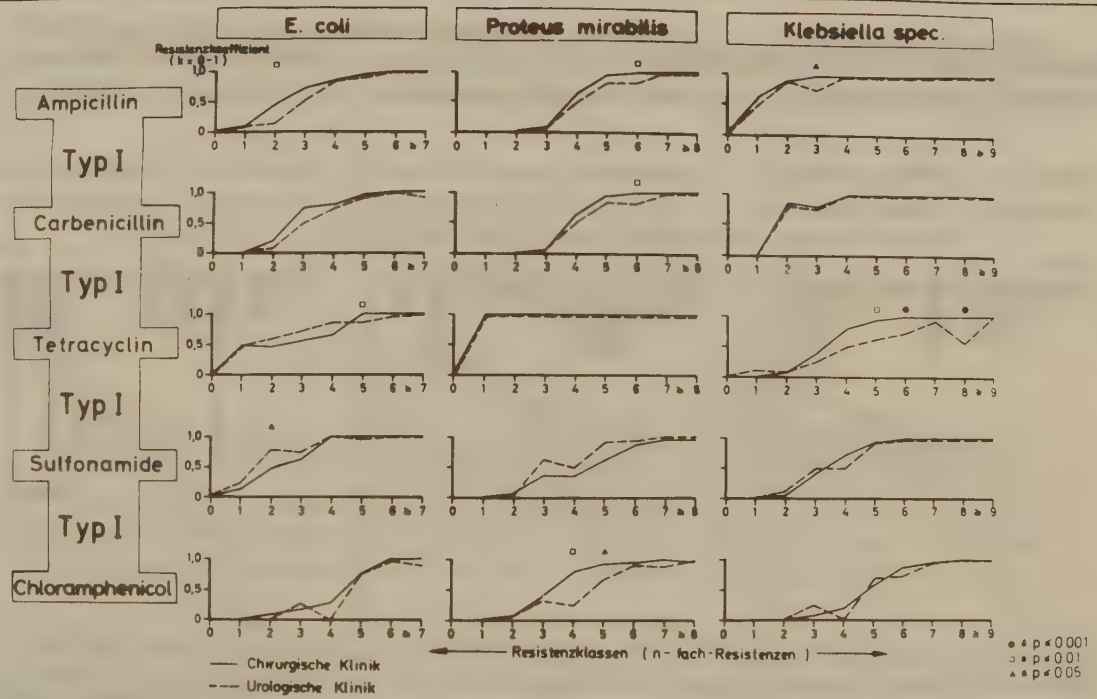


Abb. 22 : Resistenzkoeffizienten* zur Quantifizierung der resistenzklassenabhängigen Chemotherapeutika-Resistenzen von n-fachresistenten Stämmen der Keimarten E. coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. in der Chirurgischen** und Urologischen Universitätsklinik.

* nähere Erklärungen siehe Text
** Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

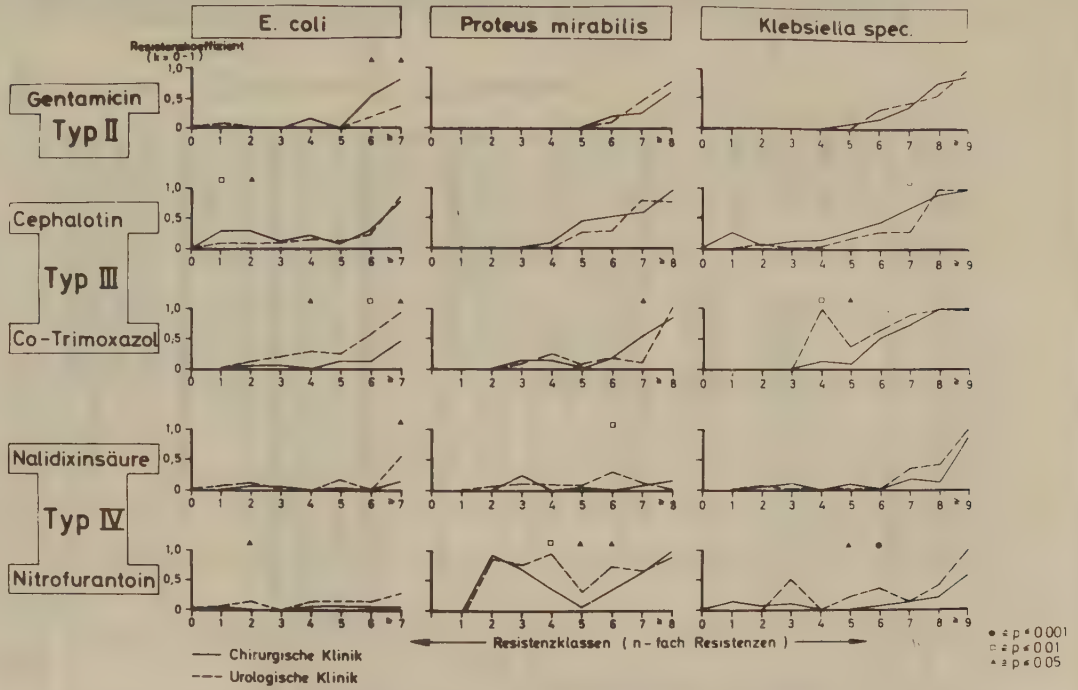


Abb. 23: Resistenzkoeffizienten* zur Quantifizierung der resistenzklassenabhängigen Chemotherapeutika-Resistenzen von n-fachresistenten Stämmen der Keimarten E. coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. in der Chirurgischen** und Urologischen Universitätsklinik.

* nähere Erklärungen siehe Text.
** Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

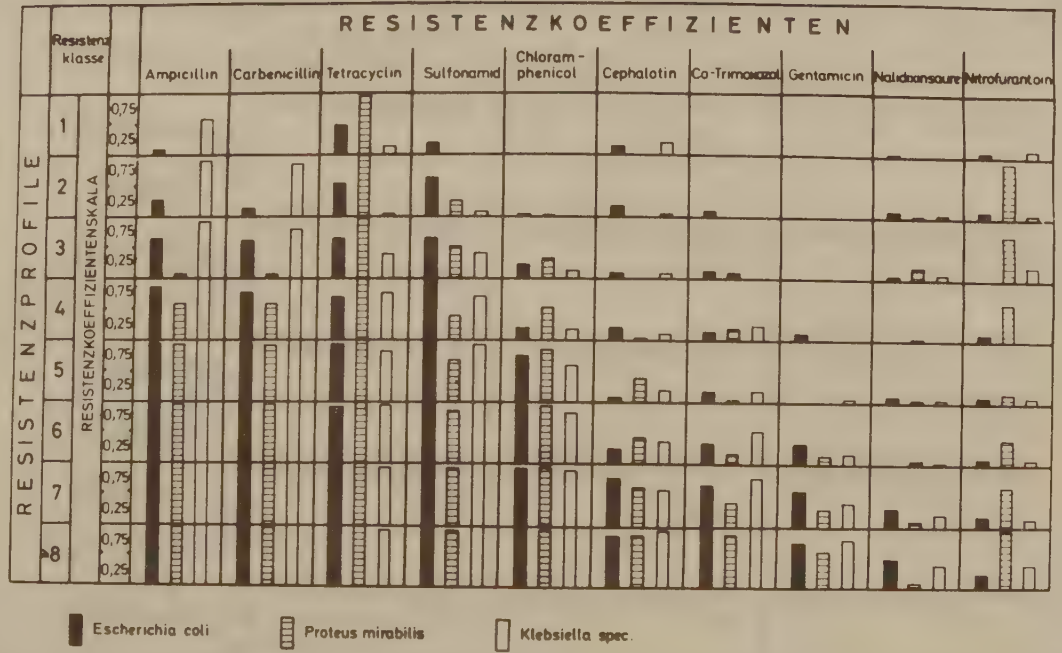


Abb. 24: Resistenzprofile (=Resistenzkoeffizienten der 10 aufgeführten Chemotherapeutika der einzelnen Resistenzklassen) bei 1- ≥ 8-fachresistenten Stämmen der Keimarten Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec.

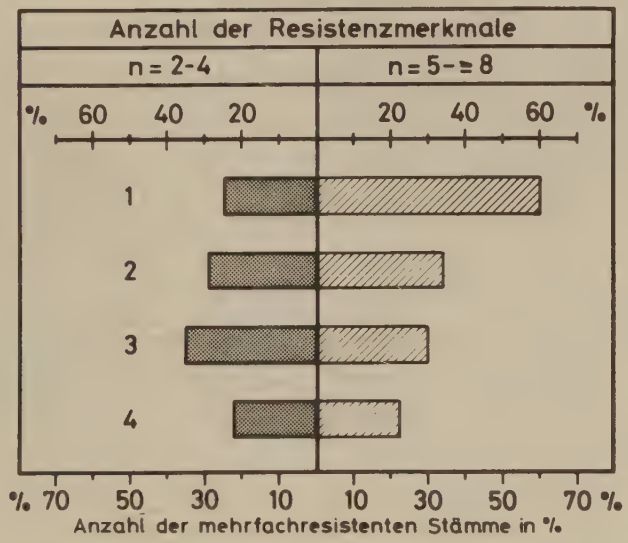


Abb. 25: Häufigkeit mehrfachresistenter Stämme der drei Keimarten Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. (zusammengefaßt) in verschiedenen Bereichen der Chirurgischen* und Urologischen Universitätsklinik.

1 ≙ Intensivstationen
2 ≙ Allg.- chir. Stationen
3 ≙ Stationäre Urologie
4 ≙ Ambulante Urologie

* Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen

K e i m a r t	Anzahl der isolierten Bakterienstämme	
	Untersuchungsperiode April 75 - Dez. 76	Untersuchungsperiode Jan. 77 - April 77
Escherichia coli	n = 330	n = 256
Proteus mirabilis	n = 193	n = 151
Klebsiella spec.	n = 188	n = 169
Serratia - Enterobacter	n = 84	
Indolpositive Proteus - und Providencia - Arten [+)]	n = 28	
Pseudomonas aeruginosa	n = 188	
Staphylococcus aureus	n = 213	
Enterokokken	n = 102	

Tab. 1: Untersuchte Bakterienstämme aus der Chirurgischen[*)] und Urologischen Universitätsklinik.

[*)] Chirurgische Universitätsklinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

[+)] wegen der geringen Anzahl der Stämme wurden Proteus vulgaris, Proteus rettgeri und Proteus morganii zusammengefaßt.

	Klinischer Bereich	Resistenzmuster [1]											Bacterio-cinovar[+]	Anzahl der Stäm
		A	Ca	T	Su	C	Ce	CT	Ge	Na	Nf			
I	Augenklinik	R	R	R	R		R		m				44[2]	21
	Orthopädische Klinik													1
	Urologische Klinik													1
II	Urologische Klinik	R	R	R	R	r	R	R					15[2]	18
	Medizinische Klinik													5
III	Anaesthesiolog. Institut[*]	R	R	m	R		R		m				18	2
	Neurochirurgische Klinik[*]												4	1

Tab. 2: Resistenzmuster und Bacteriocinovar der drei epidemiologisch zusammengehörigen Stammpopulationen (I,II,III) von Serratia marcescens.

1) A = Ampicillin Ce = Cephalotin R ≙ resistent
Ca = Carbenicillin CT = Co-Trimoxazol (Ø ≤ 6 mm)
T = Tetracyclin Ge = Gentamicin r ≙ resistent
Su = Sulfonamide Na = Nalidixinsäure (Ø > 6 mm)
C = Chloramphenicol Nf = Nitrofurantoin m ≙ mäßig sensibel

2) Die Bestimmung der Bacteriocinovaren der Stammpopulationen I und II erfolgte nur bei einer Auswahl von Stämmen: I - 14 Stämme, II - 12 Stämme.

+) Herrn Prof. Dr. W.H. Traub danke ich für die Bestimmung der Bacteriocinovaren.

*) Intensivstationen.

Chemotherapeutika	R e s i s t e n z h ä u f i g k e i t in %			
	Tracheal-abstriche	Urine	Wund-abstriche	Blut/ Punktate
Ampicillin	66,7	42,9	31,3	32,3
Carbenicillin	57,6	42,9	29,2	22,6
Cephalotin	33,3	10,7	12,5	12,9

Tab. 3: R e s i s t e n z h ä u f i g k e i t *) von E.coli in der Chirurgischen Universitätsklinik+) in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

*) nur signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede wurden aufgeführt.

+) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Chemotherapeutika	Resistenzhäufigkeit in %	
	Intensivstationen	Allgemein-chirurgische Stationen
Ampicillin	61,5	26,7
Carbenicillin	61,5	26,7
Cephalotin	23,1	0,0
Tetracyclin	69,2	33,3
Chloramphenicol	53,9	13,3
Sulfonamide	61,5	26,7

Tab. 4: Resistenzhäufigkeit *) von E.coli +) aus Urinen der Chirurgischen Universitätsklinik in Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs.

*) Signifikanzniveau für Cephalotin und Chloramphenicol: $p \leq 0,05$. Signifikanzniveau für Ampicillin, Carbenicillin, Tetracyclin und Sulfonamide: $p \leq 0,10$

+) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Chemotherapeutika	R e s i s t e n z h ä u f i g k e i t in %	
	Urologische Stationen	Urologische Ambulanz
Ampicillin	52,6	25,6
Carbenicillin	47,4	18,6
Sulfonamide	57,9	27,9
Co-Trimoxazol	42,1	9,5

Tab. 5: R e s i s t e n z h ä u f i g k e i t [+)] von E.coli aus Mittelstrahlurinen der Urologischen Universitätsklinik in Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs.

[+)] nur signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede wurden aufgeführt.

Chemotherapeutika	Resistenzhäufigkeit in %			
	Tracheal-abstriche	Urine	Blut/ Punktate	Wund-abstriche
Ampicillin	86,2	82,4	55,6	44,1
Carbenicillin	86,2	82,4	55,6	44,1
Cephalotin	46,6	50,0	33,3	23,5
Chloramphenicol	82,8	61,8	55,6	47,1
Sulfonamide	60,3	70,6	55,6	35,3
Nitrofurantoin	20,7	47,1	33,3	50,0

Tab. 6: Resistenzhäufigkeit *) von Proteus mirabilis in der Chirurgischen Klinik +) in Abhängigkeit von der Art des Untersuchungsmaterials.

*) nur signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede wurden aufgeführt.

+) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Chemotherapeutika	Resistenzhäufigkeit in %	
	Intensivstationen	allgemein-chirurgische Stationen
Ampicillin	100,0	60,0
Carbenicillin	100,0	60,0
Cephalotin	68,4	26,7
Chloramphenicol	89,5	26,7
Sulfonamide	89,5	46,7
Co-Trimoxazol	36,8	6,7

Tab. 7: Resistenzhäufigkeit *) von Proteus mirabilis aus Urinen der Chirurgischen Universitätsklinik +) in Abhängigkeit von der Art des klinischen Bereichs.

*) nur signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede wurden aufgeführt.

+) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Resistenz-klassen	Resistenzmuster A Ca T Su C Ce C-T Ge Na Nf	Anzahl der Stämme in % E. coli	Proteus mi	Klebs. spec
1	A	8,0	—	60,0
	T	48,0	100,0	10,0
	Su	19,0	—	20,0
	Ce	16,0	—	—
	Σ →	91,0	100,0	90,0
2	A Ca	9,6	—	85,9
	A Ce	15,4	—	—
	T Su	46,2	7,0	4,7
	T Nf	1,9	89,5	1,6
	Σ →	73,1	96,5	92,2
3	A Ca T	24,2	6,9	21,4
	A Ca Su	27,3	—	28,6
	T Su C	18,2	6,9	7,1
	T Su C-T	12,1	10,3	—
	T Su Nf	—	34,5	—
	T C Nf	—	24,1	—
	Σ →	81,8	82,7	57,1
4	A Ca T Su	52,4	3,9	47,1
	A Ca Su C	9,5	—	11,8
	A Ca T C	—	26,9	5,9
	A Ca T C-T	—	—	17,7
	A Ca T Nf	—	23,1	—
	T Su C Nf	—	19,2	—
	T Su C-T Nf	4,8	15,4	—
	Σ →	71,5	88,5	70,7

Tab. 8: Häufig vorkommende Resistenzmuster* bei 1-4-fachresistenten Stämmen von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. in der Chirurgischen** und Urologischen Universitätsklinik

*Legende: Abkürzungen analog Abb. 3

**Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen

Resistenz klassen	Resistenzmuster											Anzahl der Stämme in %		
	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge	Na	Nf		E coli	Proteus mir.	Klebs spec.
5	A	Ca	T	Su	C							66,7	50,0	50,0
	A	Ca	T	Su		Ce						5,9	7,5	13,9
	A	Ca	T		C	Ce						—	27,5	2,8
	A	Ca	T	Su			C-T					9,8	—	8,3
	A	Ca	T	Su						Nf		3,9	5,0	—
											Σ →	86,3	90,0	75,0
6	A	Ca	T	Su	C	Ce						23,5	26,5	25,8
	A	Ca	T	Su	C		C-T					32,4	12,2	40,9
	A	Ca	T	Su	C			Ge				35,3	6,1	9,1
	A	Ca	T		C	Ce		Ge				—	8,2	—
	A	Ca	T	Su	C					Nf		5,9	30,6	4,6
											Σ →	97,1	83,6	80,4
7	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T					13,3	16,7	32,4
	A	Ca	T	Su	C	Ce		Ge				46,7	13,9	16,9
	A	Ca	T	Su	C		C-T	Ge				13,3	—	14,1
	A	Ca	T	Su	C		C-T		Na			6,7	2,8	15,5
	A	Ca	T	Su	C		C-T			Nf		—	22,2	7,0
	A	Ca	T	Su	C	Ce				Nf		—	25,0	1,4
	A	Ca	T	Su	C			Ge		Nf		—	8,3	1,4
											Σ →	80,0	88,9	88,7
8	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge				57,1	5,6	62,5
	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T		Na			28,6	—	7,5
	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T			Nf		—	55,6	15,0
	A	Ca	T	Su	C		C-T	Ge		Nf		—	11,1	2,5
	A	Ca	T	Su	C		C-T		Na	Nf		14,3	—	2,5
											Σ →	100,0	72,3	90,0
9	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge	Na			—	—	61,5
	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge		Nf		—	88,9	23,1
	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T		Na	Nf		(100,0)	—	15,4
	A	Ca	T	Su	C		C-T	Ge	Na	Nf		—	11,1	—
											Σ →	(100,0)	100,0	100,0

Tab. 9 : Häufig vorkommende Resistenzmuster* bei 5-9- fachresistenten Stämmen von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec. in der Chirurgischen** und Urologischen Universitätsklinik

* Legende : Abkürzungen analog Abb. 3
** Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen

Resistenz-klasse	Anzahl der Stämme	Resistenzmuster*) Pe** Ox E L T C Ge Nf Su C-T	Anzahl der Stämme in %
1	n=129	Pe	86,8
		T	3,9
		Su	7,0
		∑→	97,7
2	n= 54	Pe T	44,4
		Pe Su	48,2
		∑→	92,6
3	n= 45	Pe E T	33,3
		Pe T Su	42,2
		Pe Su C-T	4,4
		∑→	79,9
4	n= 23	Pe E L T	13,0
		Pe E T Su	17,4
		Pe T C Su	17,4
		Pe T Su C-T	30,4
		∑→	78,2
5	n= 29	Pe E T Su C-T	51,7
		Pe T C Su C-T	20,7
		∑→	72,4
6	n= 29	Pe E L T C Su	17,2
		Pe E T C Su C-T	69,0
		∑→	86,2
7	n= 3	Pe Ox E L T C Su	(66,7)
		Pe E L T C Su C-T	(33,3)
		∑→	(100,0)

Tab.10: Häufiger vorkommende Resistenzmuster*) bei 1-7-fachresistenten Stämmen von Staphylococcus aureus in der Chirurgischen*** und Urologischen Universitätsklinik.

*) Legende: Pe: Penicillin G; Ox: Oxacillin; E: Erythromycin; L: Lincomycin; T, C, Ge, Nf, Su, C-T analog Abb. 3

**) Penicillin G-Resistenz ≙ Ampicillin-Resistenz

***) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen

Resistenz-klasse	Anzahl der Stämme	Resistenzmuster *)										Anzahl der Stämme in %
		A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge	Na	Nf	
6	n=36	A		T			Ce	C-T		Na	Nf	91,7
		A				C	Ce	C-T		Na	Nf	8,3
										$\Sigma\rightarrow$		100,0
7	n=28	A		T	Su		Ce	C-T		Na	Nf	46,4
		A		T		C	Ce	C-T		Na	Nf	46,4
		A			Su	C	Ce	C-T		Na	Nf	7,2
										$\Sigma\rightarrow$		100,0
8	n=99	A	Ca	T		C	Ce	C-T		Na	Nf	13,1
		A		T	Su	C	Ce	C-T		Na	Nf	80,8
		A		T		C	Ce	C-T	Ge	Na	Nf	4,1
										$\Sigma\rightarrow$		98,0
9	n=40	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T		Na	Nf	42,5
		A	Ca	T	Su		Ce	C-T	Ge	Na	Nf	5,0
		A		T	Su	C	Ce	C-T	Ge	Na	Nf	52,5
										$\Sigma\rightarrow$		100,0
10	n= 7	A	Ca	T	Su	C	Ce	C-T	Ge	Na	Nf	(100,0)
										$\Sigma\rightarrow$		(100,0)

Tab. 11: Häufiger vorkommende Resistenzmuster bei 6-10-fachresistenten Stämmen von Pseudomonas aeruginosa in der Chirurgischen**) und Urologischen Universitätsklinik.

*) Legende: Abkürzungen analog Abb. 3

**) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als Einheit angesehen.

Chemotherapeutika	Resistenzhäufigkeit in %					
	Chirurg. Klinik	Urolog. Klinik	Intensiv-Stationen	All.chir. Stationen	Urologische Stationen	Urologische Ambulanz
Penicillin G	78,6	69,2	86,4	76,2	73,3	63,4
Oxacillin	0,5	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0
Erythromycin	19,8	15,4	27,3	17,5	20,0	9,1
Lincomycin	5,9	0,0	6,9	5,6	0,0	0,0
Tetracyclin	33,9	30,8	41,9	31,5	40,0	18,2
Chloramphenicol	10,7	19,2	4,6	12,6	26,3	9,1
Gentamicin	0,0	3,9	0,0	0,0	0,0	9,1
Nitrofurantoin	0,0	3,9	0,0	0,0	0,0	9,1
Sulfonamide	32,8	57,7	31,8	33,1	73,3	36,4
Co-Trimoxazol	11,2	26,9	11,4	11,2	33,3	18,2

Tab. 12: Resistenzhäufigkeit von Staphylococcus aureus in der Chirurgischen [+)] und Urologischen Universitätsklinik und deren Abteilungen.

[+)] Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Chemotherapeutika	Resistenzhäufigkeit in %					
	Chirurg. Klinik	Urolog. Klinik	Intensiv-Stationen	Allg.-chir. Stationen	Urologische Stationen	Urologische Ambulanz
Carbenicillin	13,4	12,8	11,1	18,0	11,8	13,6
Sulfonamide	39,6	66,7	33,3	52,0	76,5	59,1
Gentamicin	8,1	10,3	11,1	2,0	11,8	9,1
Chloramphenicol	78,5	84,6	80,8	74,0	94,1	77,3

Tab. 13: Resistenzhäufigkeit von Pseudomonas aeruginosa in der Chirurgischen +) und Urologischen Universitätsklinik und deren Abteilungen.

+) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

Keimart	Resistenzmuster [1]										
	A	Ca	T	Su	C	Ce	CT	Ge	Na	Nf	[2]
E.coli	R	R	R	R	R	R		R			A
	R	R	R	R	R						B
	R	R	R								C
P.mirabilis	R	R	R	R	R		R			R	A
	R	R	R	R	R						B
	R	R	R		R						C
Klebsiella spec.	R	R	R	R	R		R				A
	R	R	R	R	R						B
	R	R	R	R							C
P.aeruginosa	R	R	R		R	R	R		R	R	A
	R		R	R	R	R	R		R	R	B
	R		R		R	R	R		R	R	C
S.aureus [3]	R	-	R	R	R		R				A

Tab. 14: Häufiger vorkommende Resistenzmuster [1] der im Zeitraum von Juni - November 1976 vorherrschenden Keimarten in der Chirurgischen Universitätsklinik und im Anaesthesiologischen Institut.

1) Abkürzungen analog Abb. 3

2) Bezeichnung der Resistenzmuster in Tab. 15 a und b, sowie 16.

3) zusätzliche Resistenzmerkmale: P, E; Abkürzungen analog Tab. 10.

Nr.	Station [1]	Patient	Untersuchungs-material [2]	Eingang (1976)	Resistenzmuster nach Tab. 14			
					E.coli	P.mirabilis	Klebsiella spec.	P.aeruginosa
1a	I	G.J.	T	11.8	B	C		
2	II	K.J.	W	11.8		C		B
3	II	Z.J.	T	11.8	B			
4a	I	La.E.	T	13.8.		B	B	B/C
5a	I	Li.E.	T	13.8.	A	B	B	B
6	I	S.K.	T	17.8.	A	C		C
1b	I	G.J.	T	17.8.		C	B	
7	I	D.H.	T	19.8.			B	B
4b	I	La.E.	T	4.9.	B	B	B	C
8	I	H.K.	T	8.9.	B			C
5b	I	Li.E.	T	14.9.	B	B	B	
5c	I	Li.E.	T	22.9.	B	B	x [3]	
4c	I	La.E.	T/K	22.9.	B	B	B	C
9a	I	R.E.	T	22.9.	B			

Tab. 15a: Verbreitung von häufiger vorkommenden multiresistenten Stämmen der vier wichtigsten gramnegativen Keimarten bei Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik und des Anaesthesiologischen Instituts während einer Halbjahresperiode (Teil 1).

Die Fälle sind durchnummeriert; Wiederholungsuntersuchungen beim selben Patienen sind mit a,b,c,.... gekennzeichnet.

1) I = Anaesthesiolog. Intensivstation II = Chirurgische Intensivstation
III = übrige chirurgische Stationen.

2) T = Trachealabstrich, W = Wundabstrich, K = Katheterurin,
A = sonstige Untersuchungsmaterialien.

3) x = Resistenzmuster - nicht mit einem der in Tab. 14 aufgeführten identisch.

Nr.	Station[1]	Patient	Untersuchungs-material[2]	Eingang (1976)	Resistenzmuster nach Tab. 14			
					E.coli	P.mirabilis	Klebsiella spec.	P.aeruginos
10	I	M.V.	T	10.10.		B	A	
11a	III	W.E.	W	10.10.		x[3]	A	C
9b	I	R.E.	T/K	15.10.	B	B		
12	II	K.G.	T/K	16.10.		B	C	B
11b	III	W.E.	W	16.10.			B	
13	III	M.G.	A	16.10.	B	B		
14a	I	B.R.	T	18.10.		B	B	B
5d	I	Li.E.	T	18.10.	B	C	B	B/C
11c	III	W.E.	W	2.11.		B	B	
14b	I	B.R.	T	6.11.		B	B	C
15	I	G.K.	T	9.11.		B	B	C
16	III	B.E.	A	10.11.			B	C
17	I	K.K.	T	13.11.		B	x[3]	C
18	I	K.H.	T	17.11.	C		B	A/C
19	II	S.M.	K	18.11.	C	B	B	C
20	I	B.G.	T	19.11.		B	x[3]	A

Tab. 15b: Verbreitung von häufiger vorkommenden m u l t i r e s i s t e n t e n Stämmen der vier wichtigsten gramnegativen K e i m a r t e n bei Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik und des Anaesthesiologischen Instituts während einer Halbjahresperiode (Teil 2).

Die Fälle sind durchnummeriert; Wiederholungsuntersuchungen beim selben Patienten sind mit a,b,c,,... gekennzeichnet.

1) I = Anaesthesiolog. Intensivstation, II = Chirurgische Intensivstation, III = übrige chirurgische Stationen,

2) T = Trachealabstrich, W = Wundabstrich, K = Katheterurin, A = sonstige Untersuchungsmaterialien.

3) x = Resistenzmuster – nicht mit einem der in Tab. 14 aufgeführten identisch.

Keimart	Resistenz-muster nach Tab. 14	Anzahl der isolierten Stämme pro Zeitabschnitt (angegeben in Jahreswochen 1976)					
		24.-27.	28.-31.	32.-35.	36.-39.	40.-43.	44.-46.
E.coli	B		4	3 (2)+)	5	3 (1)+)	4
P.mirabilis	B	1	9	5	2 (1)+)	9	11
	C	6	8	5	1	1	1
	A		1 (1)+)	2	1		
Klebsiella spec.	B	18	5	7 (2)+)	4		3
	A	1		3	1	9 (1)+)	4
P.aeruginosa	A			5	3	1	2
S.aureus	A		1	1 (1)+)	2	7	1

Tab. 16: Häufigkeit von multiresistenten Stämmen mit identischem Antibiogramm bei wichtigen Erregern nosokomialer Infektionen in der Chirurgischen Universitätsklinik und im Anaesthesiologischem Institut während einer Halbjahresperiode.

+) gleichzeitiges Vorkommen des genannten Resistenzmusters in der Urologischen Universitätsklinik.

Keimart	Isolationshäufigkeit in %	
	Chirurgische Klinik [1] Würzburg	Chirurgische Klinik [2] Freiburg i. Br.
E.coli	13,7	23,6
P.mirabilis	21,3	8,4
Klebsiella spec.	22,2	8,9
P.aeruginosa	22,9	24,1
S.aureus	10,2	23,6
Enterokokken	2,6	10,5
Serratia-Enterobacter, indolpos. Proteusarten u.a.	7,1	1,0

Tab. 17: Isolationshäufigkeit der nosokomial bedeutsamsten Keimarten auf den Intensivstationen der Chirurgischen Klinik[1] Würzburg und der Chirurgischen Klinik[2] Freiburg i.Br..

1) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

2) Untersuchungen von DASCHNER, F. (35).

Keimart	Isolationshäufigkeit in %	
	Chirurgische Klinik[1] Würzburg	Klinikum[2] Freiburg i. Br.
E.coli	16,7	18,9
Proteus spec.	17,8	12,0
Klebsiella spec.	17,4	16,6
P.aeruginosa	17,4	14,1
S.aureus	21,9	21,7
Enterokokken	5,3	14,1
Enterobacter spec.	3,4	2,5

Tab. 18: Isolationshäufigkeit der nosokomial bedeutsamsten Keimarten in der Chirurgischen Universitätsklinik[1] Würzburg und dem Klinikum[2] der Universität Freiburg i. Br..

1) Chirurgische Klinik und Institut für Anaesthesiologie als eine Einheit angesehen.

2) es wurden überwiegend Intensivstationen und allgemein-chirurgische Stationen untersucht (DASCHNER, F.,36).

K l i n i k	Chemotherapeutika	R e s i s t e n z k l a s s e n mit vergleichsweise höheren Resistenzkoeffizienten		
		E.coli	P.mirabilis	Klebsiella spec.
Chirurgische Klinik	Ampicillin	2	6	3
	Carbenicillin		6	
	Tetracyclin	5		5,6,8,
	Chloramphenicol		4,5,	
	Cephalotin	1,2,		7
	Co-Trimoxazol		7	
	Gentamicin	6,7,		
Urologische Klinik	Sulfonamide	2		
	Co-Trimoxazol	4,6,7,		4,5,
	Nalidixinsäure	7	6	
	Nitrofurantoin	2	4,5,6,	5,6,

Tab. 19: Signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede zwischen den R e s i s t e n z k o e f f i z i e n t e n k u r v e n der Chirurgischen und Urologischen Universitätsklinik (Abb. 22 und 23): Angabe der R e s i s t e n z k l a s s e n für Chemotherapeutika, deren Resistenzkoeffizienten in einer Klinik vergleichsweise höher sind.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. G. Schröter danke ich sehr für die Überlassung des Themas, seine stets freundliche und unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der epidemiologischen Untersuchungen sowie die vielen wertvollen und hilfreichen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H.P.R. Seeliger danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Allen Mitarbeitern, insbesondere Frau Inge Ray und Frau Brigitte Kohler, gilt mein Dank für ihr hilfreiches Entgegenkommen bei der Durchführung der bakteriologischen Arbeiten.

Herrn H.J. Wettach, Schiffahrtsmedizinisches Institut der Marine in Kiel-Kronshagen, danke ich besonders herzlich für die Übernahme der umfangreichen Zeichenarbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. W. Leydhecker, Chefarzt der Universitäts-Augenklinik Würzburg und Herrn Prof. Dr. med. Frohmüller, Chefarzt der Urologischen Universitätsklinik Würzburg danke ich für ihre Kooperation bei der Durchführung der epidemiologischen Umgebungsuntersuchungen.

LITERATUR

1. Adler J.L.,Burke J.P.,Finland M.: Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital, January 1970. Arch.Int.Med. 127 (1971) 460-465

2. Alexander M.,Alday U.,Henze B.: Changes in the bacteriologic spectrum of specimens. A comparative study of results obtained in 1959 and 1968. Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Proc. 6th. Int. Congr. Chemotherapy, Tokyo (1970) 453-457

3. Alexander M.: Erregerwandel und seine Bedeutung im Krankenhaus. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 243 (1979) 419-420

4. Allen S.D.,Conger K.B.: Serratia marcescens infection of the urinary tract - a nosocomial infection. J.Urol.lol (1968) 621-623

5. Ansorg R.,Klar R.,Kühn H.: Bedeutung lokaler Erreger- und Empfindlichkeitskataster für die initiale Chemotherapie und Rationalisierung des Antibiotikaverbrauchs. Öff.Gesundh.-Wesen 42 (1980) 13-19

6. Arndt B.W.,Hastie T.J.,Botha Ph.: Survey of antibiotic resistance in gram-negative bacteria using the cross product ratio. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 243 (1979) 483-489

7. Avril J.L.,Gerbaud G.R.: Indépendance des plasmides hébergés par les Escherichia coli de malades hospitalisés sans antibiothérapie. Ann.Microbiol.(Inst.Pasteur), 127 B (1976) 167-175

8. Ayliffe G.A.J.,Barry D.R.,Lowbury E.J.L.,Roper-Hall M.J., Walker W.M.: Postoperative infection with Pseudomonas aeruginosa in an eye-hospital. Lancet (1966) 1113-1117

9. Ayliffe G.A.J.,Brightwell K.M.,Collins B.J.,Lowbury E.J.L.: Surveys of hospital infection in Birmingham region: 1. Effect of age, sex, length of stay and antibiotic use on nasal carriage of tetracycline-resistant Staphylococcus aureus and on postoperative wound infection. J.Hyg.Camb. 79 (1977) 299-314

10. Baltimore R.S.,Dobek A.S.,Stark F.R.,Artenstein M.S.: Clinical and epidemiological correlates of Pseudomonas typing. J.Inf.Dis. 130 (1974) Suppl. 53-59

11. Barber M.,Dutton A.A.C.,Beard M.A.,Elmes P.C.,Williams R.: Reversal of antibiotic resistance in hospital staphylococcal infection. Brit.Med.J. 1 (1960) 11-17

12. Bartlett R.C.: Control of hospital-associated infection. Progress in Clinical Pathology IV, Mario Stefanini, Edition Grune and Stratton (1972)

13. Bartlett R.C.: The hospital laboratory; its responsibility as a working member of the Infection Control Committee. Health Lab. Science 11/2 (1974) 80-84

14. Bauer A.W.,Kirby W.M.M.,Sherris J.C.,Turkey M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am.J.Clin.Path. 45 (1966) 493-496

15. Bennett J.V.: Nosocomial infections due to Pseudomonas aeruginosa. J.Inf.Dis. 130 (1974) Suppl. 4-7

16. Bieniková A.,Lipková V.,Krčméry V.: Resistance to antibiotics and R-plasmids in hospitalized children.1.Increasing numbers and complexity of plasmids during hospitalization. J.Hyg. Epidemiol.Microbiol.Immunol. 21/4 (1977) 412-423

17. Blanchette E.A.,Rubin S.J.: Seroepidemiology of clinical isolates of Klebsiella in Connecticut. J.Clin.Microbiol. 11/5 (1980) 474-478

18. Blettery B.,Foissac J.C.,Lepine J.,Girault M.,Destaing F.: Modification des septicémies en réanimation après suppression de l'antibiothérapie de couverture. Nouv.Presse méd. 8/41 (1979) 3313-3317

19. Block C.S.,Fabian B.,Robinson R.G.: Gentamicin-resistant gram-negative bacilli in hospital patients. Part II. In vitro aspects including susceptibility to tobramycin and amikacin. S.Afr.med.J. 53 (1978) 396-399

20. Block C.S.: Gentamicin-resistant gram-negative bacilli in hospital patients. Part I. Preliminary epidemiological assessment. S.Afr.med.J. 53 (1978) 391-395

21. Bowman F.W.,Knoll E.W.,White M.,Mislivic P.: Survey of microbial contamination of ophthalmic ointments. J.Pharma. Sci. 61 (1972) 532-536

22. Boyd J.C.,Lewis J.W.,Marr J.J.,Harper A.M.,Kowalski B.R.: Effect of atypical antibiotic resistance on microorganism identification by pattern recognition. J.Clin.Microbiol. 8/6 (1976) 689-694

23. Brown D.G.,Schatzle K.C.,Richter G.K.: Destilled water and saline bottles - important reservoirs of nosocomial infection. Abstr.Ann.Meet.Am.Soc.Microbiol. 42 (1975) C 91

24. Brühl P.: Aktuelle Hospitalismusprobleme in der Urologie, Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 228 (1974) 22-28

25. Cadoz M.: Prévalence de la pathologic infectieuse et de l'antibiothérapie à l'hôpital. Nouv.Presse méd. 7/20 (1978) 1705-1708

26. Caselitz F.H.,Freitag V.: Der Hospitalismus aus bakteriologischer Sicht. Klin.Wochenschrift 55 (1977) 1185-1190

27. Casewell M.W.,Philipps I.: Epidemiological patterns of Klebsiella colonization and infection in an intensive care ward. J.Hyg.Camb. 80 (1978) 295-300

28. Casewell M.W.,Philipps I.: Hand as a route of transmission for Klebsiella species. Brit.Med.J. 2 (1977) 1315-1317

29. Center for Disease Control: National nosocomial infections study - United States, 1975-76, Morbidity and Mortality Weekly Report 18 (1977) 26-46

30. Center for Disease Control: National nosocomial infections study - United States, 1975-76,Morbidity and Mortality Weekly Report 26/46 (1977) 377-378

31. Cooke D.,Salter A.J.,Philipps I.: Antimicrobial misuse, antibiotic policies and information resources. J.Antimicrob.Chemoth. 6 (1980) 435-443

32. Craig W.A.,Uman St.J.,Shaw W.R.,Ramgopal V.,Eagan L.L., Leopold E.Th.: Hospital use of antimicrobial drugs. Survey of 19 hospitals and results of antimicrobial control program. Ann.Int.Med. 89/5 (1978) 793-795

33. Crichton P.B.,Old D.C.: Biotyping of Escherichia coli. J.Clin.Microbiol. 12 (1979) 473-486

34. Crichton P.B.,Old D.C.: Differentiation of strains of Escherichia coli: Multiple typing approach. J.Clin. Microbiol. 11/6 (1980) 635-640

35. Daschner F.: Antibiotikaprophylaxe in der Intensivmedizin. Helv.chir.Acta 45 (1978) 475-481

36. Daschner F.: Prioritäten in der Infektionsprophylaxe auf den Intensivtherapiestationen. Infektion 6 Suppl. 2 (1978) 182-186

37. Datta N.,Faiers M.C.,Reeves D.S.,Brumfitt W.,Oerskov F., Oerskov J.: R-factors in Escherichia coli in faeces after oral chemotherapy in general practice. Lancet I (1971) 312-315

38. Davies J.,Beneveniste R.,Kvitek K.,Ozanne B.,Yamada T.: Aminoglycosides: Biologic effect of molecular manipulation. J.Inf.Dis. 119/4 (1969) 351-354

39. Davis J.T.,Foltz E.,Blakemore W.S.: Serratia marcescens. A pathogen of increasing clinical importance. J.Am.Med.Ass. 214 (1970) 2190-2192

40. De Silva M.I.,Rubin S.J.: Multiple biotypes of Klebsiella pneumoniae in single clinical specimens. J.Clin.Microbiol. 5/1 (1977) 62-65

41. Dickgiesser: Untersuchungen über den Verlust von R-Plasmiden bei E.coli und Klebsiella pneumoniae im Verlauf von Bouillonspassagen. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 246 (1980) 318-328

42. Ducel G.,Rudler J.: La prévention des infections a bactéries opportunistes au niveau des unités de soins. Sem.Hôp.Paris 52/11 (1976) 703-711

43. Edwards L.D.: Infections and use of antimicrobials in a 800-bed hospital. Public Health Report 84 (1969) 451-457

44. Edwards P.R.,Ewing W.H.: Identification of Enterobacteriaceae. Burgess Publishing Company, Minneapolis (1972)

45. Eickhoff T.C.: Microbiologic sampling of the hospital environment. Health Lab.Science 11 (1974) 73-75

46. Eickhoff T.C.: Nosocomial infections. Am.J.Epidemiol. 101/2 (1975) 93-97

47. Eijstein A.,Lüthy R.,Akovbiantz A.: Antibiotikaverbrauch an einer chirurgischen Klinik: Eine prospektive Studie am Stadtspital Waid,Zürich. Schweiz.med.Wschr. 109/48 (1979) 1931-1936

48. Eisses J.F.,Neblett T.R.,Brown W.D.,Geiger J.: Expanded characterization and computer comparisons of isolates from a nosocomial sepsis outbreak. Abstr.Ann.Meet.Am.Soc. Microbiol. 46 (1975) C 115

49. Fang L.S.T.,Tolkoff-Rubin N.E.,Rubin R.H.: Efficacy of single-dose and conventional amoxicillin therapy in urinary-tract infection localized by the antibody-coated bacteria technic. N.Engl.J.Med.298/8 (1978) 413-416

50. Farmer J.J.III.,Davis B.R.,Hickman F.W.,Presley D.B., Bodey G.P.,Negut M.,Bobo R.A.: Detection of Serratia outbreaks in hospital. Lancet II (1976) 455-459

51. Farmer J.J.III.,Herman L.G.: Pyocin typing of Pseudomonas aeruginosa. J.Inf.Dis. 130 (1974) Suppl. 43-46

52. Fennell R.S.,Luengnaruemitchai M.,Iravani A.,Garin E.H., Walker R.D.,Richard G.A.: Urinary-tract infections in children. Effect of short course antibiotic therapy on recurrence rate in children with previous infections. Clin.Ped. 19/2 (1980) 121-124

53. Finland M.: Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. J.Inf.Dis. 122/5 (1970) 419-431

54. Finland M.,Jones W.F.J.,Barnes M.W.: Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. J.Am.Med.Ass. 170 (1959) 2188-2197

55. Freitag V.: Resistenzsituation bestimmter Enterobacteriaceae im Krankenhaus und in der Ambulanz unter besonderer Berücksichtigung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Münch.med.Wschr. 118/9 (1976) 275-278

56. Gaman W.,Cates C.,Snelling C.F.,Lank B.: Emergence of a gentamicin- and carbenicillin-resistant Pseudomonas aeruginosa in a hospital environment. Antimicrob.Agents Chemoth. 9 (1976) 474-480

57. Garner J.S.,Bennett J.V.,Scheckler W.E.: Surveillance of nosocomial infections. Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections. Am.Hosp. Ass.,Chicago (1971) 277-281

58. Gierhake F.W.: Hygiene im Krankenhaus. Deutsches Ärzteblatt 13 (1977) 884-888

59. Goddard J.L.: Hospital infections - an overview in "Control of Infections in Hospitals", University of Michigan, School of Public Health. Continuing Education Service, Ann.Arbor (1966)

60. Graevenitz A.von.: Mögliche Quellen gramnegativer Hospitalinfektionen. Fortschr.Med. 93/8 (1975) 386-390

61. Grün L.: Möglichkeiten und Grenzen der Ermittlung von Infektionsquellen. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.B 168 (1979) 45-54

62. Grunt J.,Krčméry V.: Multiple drug-resistance in Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis and Pseudomonas aeruginosa - an analysis of all-nation computer-processed data. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 236 (1976) 105-112

63. Grunt J.,Krčméry V.,Výmola F.,Bolchová S.,Janošek J., Jedinak J.,Puplunárová A.,Stepánková E.: Nationwide survey of antibiotic resistance by means of a computer. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 224 (1973) 380-390

64. Gump D.W.,Whitcomb C.C.: A study of antibiotic sensitivity data utilizing a computer. Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Proc.6th.Int.Congr.Chemotherapy, Tokyo (1970) 449-452

65. Haley R.W.,Quade D.,Freeman H.E.,Bennett J.V.,CDC "Senic Planning Committee": The SENIC project: Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control. Am.J.Epidemiol. 111/5 (1980) 472-485

66. Harte V.J.,O'Hanrahan M.T.,Timoney R.F.: Microbial contamination in residues of ophthalmic preparations. Internat.J.Pharm. 1 (1978) 165-171

67. Hirsch H.A.,Niehues U.,Decker K.,Marget W.: Nosokomiale Infektionen. DMW 104/44 (1979) 1559-1563

68. Hugo W.B.,Wilson J.V.: In-use contamination of eye-drops. Pharm.J. 204 (1970) 714 ff

69. Infection control in the hospital. Am.Hosp.Ass.,Chicago Oct. 1978

70. Isenberg H.D.,Painter B.G.,Berkman J.I.,Philipson L., Tucci V.: The post-mortem microbiological analysis as an indicator of nosocomially-significant microorganismus in the hospital environment. Health Lab.Science 11/2 (1974) 85-89

71. Jeliaszewicz J.,Pulverer G.,Dajek Z.,Stochmal I.,Cybulska J.,Hryniewicz W.,Switalski L.M.,Dziarski R.: Suseptibility of clinically important gram-negative bacilli to 15 antibiotics. Comparison of patterns in Poland and Federal Republic of Germany. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 235 (1976) 459-475

72. Johanson W.G.,Pierce A.K.,Samford J.P.: Nosocomial infections with gramnegative bacilli: The significance of colonization of respiatory tract. Ann.Int.Med. 77 (1972) 701-706

73. Kallings L.O.,Ringertz O.,Silverstolpe L.: Microbial contamination of medical preparations. Acta Pharm.Suec. 3 (1966) 219-228

74. Kaslow R.A.,Linsey J.O.,Bisno A.L.,Price A.: Nosocomial infection with highly resistant Proteus rettgeri. Report of an epidemic. Am.J.Epidemiol. 104/3 (1976) 278-286

75. Kauffman C.A.,Ramundo N.C.,Williams S.G.,Dey Ch.R.,Phair J.P.,Watanakunakorn Ch.: Surveillance of gentamicin-resistant gram-negative bacilli in a general hospital. Antimicrob.Agents Chemoth. 13/6 (1978) 918-923

76. Kessner D.M.,Lepper M.H.: Epidemiologic studies of gram-negative bacilli in the hospital and community. Am.J. Epidemiol. 85 (1967) 45-60

77. Kewitz G.,Salfinger M.,Farina J.C.,Dickreuter W.,Berger D.,Galliker H.,Krupp P.,Follath F.: Antibiotikaanwendung bei hospitalisierten Patienten. Vergleich von medizinischen, chirurgischen und gynäkologischen Abteilungen. Schweiz.med.Wschr. 111/1 (1981) 10-14

78. Knothe H.,Krčméry V.: Infektiöse Resistenz-Grundlagen und neue Forschungsergebnisse. Therapeutische Berichte der Bayer AG: Neues Aminoglykosid-Antibiotikum Extramycin - therapeutische Aspekte bei Probleminfektionen. (1977) 12-16

79. Knothe H.: Mikrobiologische Überlegungen zum Einsatz von Antibiotika auf Intensivstationen. Infektionskontrolle im Intensivpflegebereich. Symposium am 25. und 26. November 1977 in Hamburg. Information der Lilly-Forschung (Sonderausgabe)

80. Knothe H.: Tabellarium der Chemotherapie.Aesopus-Verlag, Lugano-München (1978)

81. Kocka F.E.,Srinivasan S.,Morwjood M.,Kantor H.S.: Nosocomial multiply resistant Providencia stuartii: A long term outbreak with multiple biotypes and serotypes at one hospital. J.Clin.Microbiol. 11/2 (1980) 167-169

82. Kopf P.O.,Freitag V.,Caselitz F.H.,Kolbe S.: Epidemiologische Untersuchungen bei gehäuftem Auftreten von Proteus inconstans- (Providencia stuartii-) Infektionen. Infektion und Immunität 8/3 (1980) 96-100

83. Krčméry V.,Grunt J.: Multiple drug-resistance in E.coli - An analysis of all-nation computer processed data. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 234 (1976) 473-479

84. Krčméry V.,Grunt J.: Nationwide survey of antibiotic resistance by means of a computer - Bacterial strains from the urine, stool and upper respiratory tract. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 233 (1975) 99-105

85. Krčméry V.,Grunt J.,Rosival L.,Výmola F.: Nationwide survey of antibiotic resistance by means of a computer - Analysis of 200 000 strains of problem bacteria isolated in 1973. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 231 (1975) 250-258

86. Laufs R.,Kleiman F.: Antibiotic resistance factors and other plasmids in bacterial isolates from hospitalized patients. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 240 (1978) 503-516

87. Lebek G.: Die infektiöse bakterielle Antibiotikaresistenz. Hans Huber-Verlag, Bern-Stuttgart (1969)

88. Le Frock J.L.,Babu J.P.,Klainer A.S.: Radiology department as source of nosocomial infection. Abstr.Ann.Meet. Am.Soc.Microbiol. 42 (1975) C 92

89. Legler F.: Antibakterielle Chemotherapie vor Erregernachweis und Antibiogramm? Med.Klin. 72/18 (1977) 813-818

90. Lennette E.H.,Spaulding E.H.,Truant J.P.: Manual of clinical microbiology. Am.Soc.Microbiol.,Washington D.C.,second edition,third printing (1974)

91. Lindsey J.O.,Martin W.T.,Sonnenwirth A.C.,Bennett J.V.: An outbreak of nosocomial Proteus rettgeri urinary tract infection. Am.J.Epidemiol. 103/3 (1976) 261-269

92. Linzenmeier G.,Rosenthal E.: Hinweise zur bakteriologischen Urindiagnostik (Eintauchverfahren - Keimdifferenzierung - Verhalten gegen Chemotherapeutika und Antibiotika). Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 27.Tagung vom 1.-4. Oktober 1975 in Düsseldorf, 305-310

93. Lobregat C.M.,Butler D.A.,Gavan T.L.: Reproducibility of biotype profiles determined by the Analytab (API 20E)-System. Abstr.Ann.Meet.Am.Soc.Microbiol. 46 (1975) C 118

94. Loch R.,Schröter G.: Vergleichende Untersuchungen zur Resistenz-Wahrscheinlichkeit von 4 neueren Cephalosporinen bei mehrfachresistenten Stämmen von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec.. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 245 (1979) 312-316

95. Lowbury E.J.L.,Ayliffe G.A.J.,Geddes A.M.,Williams J.D.: Control of hospital infection. A practical handbook. Chapman and Hall,London (1975)

96. Maki D.G.,Goldman D.A.,Rhame F.S.: Infection control in intravenous therapy. Ann.Int.Med. 79 (1973) 867-887

97. Maki D.G.,Hennekens C.G.,Philipps C.W.,Shaw W.V., Bennett J.V.: Nosocomial urinary tract infection with Serratia marcescens: An epidemiologic study. J.Inf.Dis. 128/5 (1973) 579-585

98. Mandelli M.,Goglio A.,Mandler F.,Marchario G.,Marocchi A., Picerno G.,Pollina P.,Roveda L.R.,Rescaldani R.,Vaiani R.: Epidemiological surveillance of microbial resistance. Current Chemotherapy and Infectious Disease I (1980) 751-756

99. Mannheim W.,Rehm W.F.: Wildtypische und erworbene Resistenzmuster klinischer Isolate von Escherichia coli. Infektion 6 (1979) 306-314

100. McGowan J.E.,Finland Jr.,Finland M.: Infection and antibiotic usage at Boston City Hospital: Changes in prevalence during decade 1964-1973. J.Inf.Dis. 129/4 (1974) 421-428

101. McGowan J.E.,Finland M.: Usage of antibiotics in a general hospital: Effect of requiring justification. J.Inf.Dis. 130/2 (1974) 165-168

102. Medeiros A.A.,O'Brien T.F.: Contribution of R-factors to the antibiotic resistance of hospital isolates of Serratia. Antimicrob.Agents Chemoth. (1968) 30-35

103. Michel-Briand Y.: Résistance extrachromosomique de la flore bactérienne intestinale aux antibiotiques. I. Fréquence. Rôle de l'ingestion de bactéries exogènes. Nouv.Presse méd. 6 (1977) 3741-3744

104. Michel-Briand Y.: Résistance extrachromosomique de la flore bactérienne intestinale. II. Rôle de la résistance acquise par la bactéries intestinale résidentes. Nouv. Presse méd. 6 (1977) 3851-3855

105. Mitsuhashi N.,Kaneko M.: Isolation of drug-resistant bacteria from newborn infants. Tohoku,J.exp.Med. 121 (1977) 77-80

106. Moss F.,McNicol M.W.,McSwiggan D.A.,Miller D.L.: Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. Lancet II (1981) 349-352

107. Neblett T.R.,Bottone E.J.,Eisses J.F.: Profile biotyping, a useful means to assist detection of nosocomial episodes. Abstr.Ann.Meet.Am.Soc.Microbiol. 46 (1975) C 116

108. Nedden R.: Gentamicin - Refobacin Eigenschaften und theoretische Erfahrungen. Sripta Medica, Merck 12/1 (1975)

109. Newman K.A.,Schimpff St.C.,Young V.M.,Wiernik P.H.: Lessons learned from surveillance cultures in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Am.J.Med. 70 (1981) 423-431

110. O'Brien T.F.,Kent R.L.,Medeiros A.A.: Computer-generated plots of results of antimicrobial susceptibility tests. J.Am.Med.Ass. 210 (1969) 84-92

111. Perry Th.L.,Guyatt G.H.: Antimicrobial drug use in three Canadian general hospitals. CMA J. 116/2 (1977) 253-256

112. Pollack M.,Nieman R.E.,Reinhardt J.A.,Carache P.,Jett M.P.,Hardy P.H.: Factors influencing colonization and antibiotic resistance pattern of gram-negative bacteria in hospital patients. Lancet II (1972) 668-671

113. Price D.J.E.,Sleigh J.D.: Control of infection due to Klebsiella aerogenes in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. Lancet II (1970) 1213-1215

114. Protocol for prevalence study. Revised edition by the National Communicable Disease Center,Atlanta Georgia. Sept.29th, 1969

115. Recco R.A.,Gladstone J.L.,Friedman S.A.,Gerken E.H.: Antibiotic control in a municipal hospital. J.Am.Med. Ass. 241/21 (1979) 2283-2286

116. Rennie R.P.,Duncan I.B.R.: Emergence of gentamicin-resistant Klebsiella in a general hospital. Antimicrob.Agents Chemoth. 11/2 (1977) 179-184

117. Richtlinien für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen. Bundesgesetzblatt 19 (1976) 1-7

118. Rogers D.E.: The changing pattern of life-threatening infections. N.Engl.J.Med. 261 (1959) 677-683

119. Rosendal K.,Jessen O.,Bentzon M.W.,Bülow P.: Antibiotic policy and spread of Staphylococcus aureus-strains in Danish hospitals, 1969-1974. Acta path.microbiol.scand. Sect.B 85 (1977) 143-152

120. Rosenthal S.L.,Freundlich L.F.,Quaraishi M.A.H.,Cannon M.,Washington W.: Antibiotic sensitivity. Bronx Municipal Hospital Center - 1976 report. N.J.State J.Med. 77/5 (1977) 756-762

121. Rubens C.R.,Farrar W.E.,McGee Z.A.,Schaffner W.: Evolution of a plasmid mediating resistance to multiple antimicrobial agents during a prolonged epidemic of nosocomial infections. J.Inf.Dis. 143/2 (1981) 170-181

122. Sachs L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg-New York (1968)

123. Sander J.,Mädler U.: Durchseuchung von Patienten eines Krankenhauses mit chemotherapieresistenten Stämmen von Klebsiella pneumoniae. DMW 41 (1978) 1593-1597

124. Schaberg D.R.,Weinstein R.A.,Stamm W.E.: Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: Epidemiology and control. J.Inf.Dis. 133/3 (1976) 363-366

125. Schaefler S.,Jones D.,Perry W.,Ruvinskaya L.,Baradet T.,Mayr E.,Wilson M.E.: Emergence of gentamicin- and methicillin-resistant Staphylococcus aureus-strains in New York City hospitals. J.Clin.Microbiol. 13/4 (1981) 754-759

126. Scheckler W.E.: Nosocomial infections in a community hospital. Arch.Int.Med. 138 (1978) 1792-1794

127. Scheckler W.E.: Septicemia and nosocomial infections in a community hospital. Ann.Int.Med. 89/5 (1978) 754-756

128. Schimpff St.C.: Surveillance cultures. J.Inf.Dis. 144/1 (1981) 81-84

129. Schröter G.,Seeliger H.P.R.,Knothe H.: Der Einfluß der Antibiotika auf die Darmflora des Menschen. Zbl.Bakt., I.Abt.Ref. 219 (1970) 363-406

130. Schröter G.,Hümpfner A.: Mehrfachresistenzen in verschiedenen medizinischen Bereichen: Häufigkeit und Resistenzmusterspektrum bei Stämmen von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec., Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 243 (1979) 43-56

131. Schröter G.,Hümpfner A.: Resistenz-Wahrscheinlichkeit von 10 älteren und 7 neueren Chemotherapeutika bei mehrfachresistenten Stämmen von Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spec.. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 243 (1979) 31-42

132. Seeliger H.P.R.,Dietrich M.,Raff W.K.: Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus durch antimikrobielle Dekontamination. Symposion Ulm, 9. Oktober 1976. G.Braun-Verlag, Karlsruhe

133. Seeliger H.P.R.: Epidemiologie der Staphylokokkeninfektion im Krankenhaus. Antibiotica et Chemotherapia 8 (1960) 150-164

134. Seneviratne E.M.E.,Woods G.: Sensitivity patterns of urinary pathogens in the Southland Community and a study of sewage flora. New Zealand Med.J. 567/84 (1976) 15-18

135. Shaffer J.G.: Environmental monitoring in a community hospital. Health Lab.Science 11/4 (1974) 293-298

136. Shoji K.T.,Axnich K.,Rytel M.W.: Infections and antibiotic use in a large municipal hospital 1970-1972: A prospective analysis of effectiveness of a continuous surveillance program. Health Lab.Science 11/4 (1974) 283-292

137. Siboni K.,Poulson D.: The dominance of methicillin-resistant Staphylococci in a county hospital. Danish Medical Bulletin 15/6 (1968) 161-165

138. Siebert J.M.,Korkhagen M.J.,Williams T.W.: Resistance to gentamicin: A growing concern. South.Med.J. 70 (1977) 289-292

139. Sielaff B.H.,Johnson E.A.,Matsen J.M.: Computer-assisted bacterial identification utilizing antimicrobial susceptibility profiles generated by Autobac 1. J.Clin. Microbiol. 3/2 (1976) 105-109

140. Silberg B.H.,Adess M.L.,Parker D.E.,Corrie R.N.: Epidemiologic aspects of nosocomial infections. South. Med.J. 63/3 (1976) 312-315

141. Smith Ch.B.,Dans P.E.,Wilfert J.N.,Finland M.: Use of gentamicin in combination with other antibiotics. J.Inf.Dis. 119/4 (1969) 370-377

142. Smith D.H.: R-factors for aminoglycoside antibiotics. J.Inf.Dis. 119/4 (1969) 378-380

143. Soegaard P.: Resistance types in Escherichia coli. I. Occurence and resistance to ampicillin, carbenicillin and cephalotin. Acta path.microbiol.scand.Sect.B 87 (1979) 235-241

144. Speller D.C.E.,Bint A.J.,Stephens M.: Experience with amikacin and colistin in an outbreak of infection by Klebsiella aerogenes. J.Antimicrob.Chemoth. 3 (1977) 483-491

145. Spengler R.F.,Greenough III.W.B.: Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteriemias. J.Am. Med.Ass. 240/22 (1978) 2455-2458

146. Stamm W.E.,Martin St.M.,Bennett J.V.: Epidemiology of nosocomial infections due to gram-negative bacilli: Aspects relevant to development and use of vaccines. J.Inf.Dis. 136 Suppl. (1977) 151-160

147. Stevens R.M.,Teres D.,Skillman J.J.: Pneumonia in an intensive care unit: A 30-month experience. Arch.Int. Med. 134 (1974) 106-111

148. Sticht-Groh V.: Phagovar determination of Pseudomonas aeruginosa and a comparison of the results with mitomycin C induced pyocin production. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 249 (1981) 225-234

149. Sticht-Groh V.: Tracing of Pseudomonas aeruginosa infection by use of commercial antisera and pyocin production and the evaluation of the results on the basis of the χ^2-test. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 244 (1979) 240-250

150. Stille W.: Chemotherapie auf der Intensivstation. Infektioskontrolle im Intensivpflegebereich. Symposium am 25. und 26. November 1977 in Hamburg. Information der Lilly-Forschung (Sonderausgabe)

151. Stoddart J.C.: The problem of infection in intensive care areas. Published in Walker W.F.,Taylor I.: Intensive care. Edinburg,Churchill,Livingstone (1975) 191-198

152. Streeter S.,Dunn H.,Lepper M.: Hospital infection - a necessary risk? Am.J.Nurs. 67 (1967) 526-533

153. Thoburn R.,Fekety R.Jr.,Cluff L.E.,Melvin V.B.: Infections aquired by hospitalized patients. An analysis of the overall problem. Arch.Int.Med. 121 (1968) 1-10

154. Thomas F.E.,Jackson R.T.,Melley A.,Alford R.H.: Sequential hospital wide outbreak of resistant Serratia and Klebsiella infections. Arch.Int.Med. 137 (1977) 581-584

155. Tillotson J.R.,Finland M.: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J.Inf. Dis. 119/6 (1969) 597-624

156. Toršová V.,Urbáškova P.,Výmola F.: Bacterial multiresistance to antibiotics. Study of types of bacterial resistance to antibiotics in the environment and in clinical material of a resuscitation ward. J.Hyg.Epidemiol.Microbiol.Immunol. 21/1 (1977) 49-54

157. Townsend T.R.,Shapiro M.,Rosner B.,Kass E.H.: Use of antimicrobial drugs in general hospitals: IV.Infants and children. Ped. 64 (1979) 573-578

158. Traub W.H.,Kleber I.: Serotyping of Serratia marcescens: Determination of serogroup O-antigens and serological cross reactions. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 240 (1978) 30-56

159. Traub W.H.: Phenotypic variations of bacteriocin susceptibility, O-antigendeterminants and serumsusceptibility among isolates of a multiple drug-resistant, nosocomially significant strain of Serratia marcescens. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 240 (1978) 57-75

160. Vander Wyk R.W.,Granston A.E.: A bacteriological study of ophthalmic ointment. J.Am.Pharm.Ass.Sci.Ed. 47 (1958) 193-196

161. Walter C.W.: Role of bacteriologic survey of cultures in control of nosocomial infection. J.Am.Med.Ass. 229 (1974) 578-579

162. Watanabe T.: Infectious drug resistance in enteric bacteria. N.Engl.J.Med. 275 (1966) 888-894

163. Watanabe T.: The origin of R-factors.Ann.Acad.Sci. 182 (1971) 126-140

164. Weinstein R.A.,Kabins S.A.: Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. Am.J.Med. 70 (1981) 449-454

165. Weinstein R.A.,Mallison G.F.: The role of the microbiology laboratory in surveillance and control of nosocomial infections. Am.J.Clin.Path. 69/2 (1978) 130-136

166. Wichitz J.L.,Chalbert Y.A.: Resistance transférable a la gentamicin. I.Expression du charactère de résistance. Ann.Inst.Pasteur 121 (1971) 733-742

167. Wiedemann B.: Die infektiöse Resistenz. Deutsches Ärzteblatt 40 (1978) 2273-2279

168. Winterhoff D.,Otte H.J.,Ritzerfeld W.: Resistenzentwicklung von Bakterien gegen Chemotherapeutika im Krankenhaus. - Epidemiologische EDV - Analyse. Öff.Gesundh.-Wesen 38/11 (1976) 697-710

169. Wundt W.: Zur Pathogenität gramnegativer Bakterien. Fortschr.Med. 93 (1975) 379-381

170. Wuthe H.H.,Wuthe S.: Resistenzdeterminanten und Colicinogenität bei Salmonella typhimurium. Beziehungen zu Biotyp und Lysotyp. Kurzfassungen von Vorträgen, Sektion II. Dtsch.Kongr.Hyg.Mikrobiol., Arbeitstagung vom 2.-3.Okt.,Mainz (1978)

171. Yoshikawa Th.T.,Shibata S.A.,Chow A.W.,Guze L.B.: Outbreak of multiply drug-resistant Proteus mirabilis originating in a surgical intensive care unit: In vitro susceptibility pattern. Antimicrob.Agents Chemoth. 13/2 (1978) 177-179

172. Yoshioka H.,Rudoy R.,Riley H.D.,Yoshida K.: Antibiotic susceptibility of 120 strains of Staphylococcus aureus isolated from patients at a childrens hospital. Clin.Ped. 15/5 (1976) 428-431

173. Young L.S.,Meyer D.V.,Winston D.J.,Feig S.A.,Gale R.P., UCLA Bone Marrow Transplant Team: Gram-negative rod bacteriemia: Epidemiological aspects in markedly neutropenic subjects and approaches to immune prophylaxis. Published in New Criteria for Antimicrobial Chemotherapy: Maintenance of digestive tract colonization resistance. Proceedings of a Symposium Utrecht, Jan. 1979, 30-40

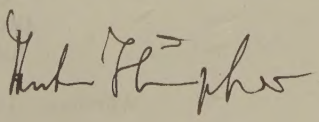
174. Young V.M.,Moody M.R.: Serotyping of Pseudomonas aeruginosa. J.Inf.Dis. 130 Suppl. (1980) 47-52

175. Yow E.M.: Clinical significance of rising incidence of infection due to gram-negative bacilli. Postgrad.Med. 17 (1955) 413-419

LEBENSLAUF

Name:	H ü m p f n e r, Anton, Friedel, Valentin
Geburtstag:	31. Mai 1952
Geburtsort:	Zeil am Main, Hassbergkreis
Eltern:	Anton und Hedwig Hümpfner, geb. Biegner
Beruf des Vaters:	Mühlen- und Sägewerksbesitzer
Schulausbildung:	1) Volksschule Zeil am Main, Sept. 1958 bis Juli 1963 2) Humanistisches Riemenschneider-Gymnasium in Würzburg, Sept. 1963 bis Juni 1972 3) Abitur im Mai 1972 am Riemenschneider-Gymnasium
Universitäts-studium:	1) Beginn des Humanmedizin-Studiums (Neue AO) im WS 1972/73 an der Universität Würzburg 2) Ärztliche Vorprüfung, März 1975 3) Erste ärztliche Prüfung, März 1976 4) Zweite ärztliche Prüfung, März 1978 5) Internatsjahr im SS 1978 und WS 1978/79: - Chirurgische Universitätsklinik Würzburg - Universitätsfrauenklinik Würzburg - Internistische Abteilung des Missions-ärztlichen Instituts in Würzburg 6) Dritte ärztliche Prüfung, April und Mai 1979 Approbation als Arzt seit 14. 5. 1979
Wehrpflicht:	Wehrpflichtiger Stabsarzt am Schiffahrts-medizinischen Institut der Marine in Kiel-Kronshagen vom 1.10.79 - 31.12.80
Fachärztliche Ausbildung:	Beginn der Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin in der III. Medizinischen Klinik in Bamberg am 1.4.1981
Private Daten:	Verheiratet mit Frau Brigitta, geb. Schmitt, seit August 1973 Geburt der Tochter Catharina im April 1980

Bamberg, im Januar 1982



Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80